



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

**“COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN  
PACIENTES CON INFECCIÓN POR  
COVID 19. REVISIÓN NARRATIVA”**

Requisito previo para optar por el título de Médico:

**Autora:** Moyolema Moyolema Vanessa Abigail

**Tutora:** Dra. Esp. Pinos Cedeño María José

**Octubre 2022**

**Ambato-Ecuador**

## **APROBACIÓN DE LA TUTORA**

En calidad de Tutora del Proyecto de Investigación sobre el 1  
"COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN PACIENTES CON  
INFECCIÓN POR COVID 19: REVISIÓN NARRATIVA" de Moyolema Moyolema  
Vanessa Abigail estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos  
y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado  
por el H. Consejo de la Facultad Ciencias de la Salud.

Ambato, Octubre 2022

**LA TUTORA**

Dra. Esp. Pinos Cedeño María José

## **AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

Los criterios emitidos en el presente trabajo de investigación: **“COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID 19: REVISIÓN NARRATIVA.”** Como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de responsabilidad de mi persona, como autora de este trabajo de titulación.

Ambato. Octubre 2022

## **LA AUTORA**

Moyolema Moyolema Vanessa Abigail

## **APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO**

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **“COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID 19: REVISIÓN NARRATIVA”**, de Moyolema Vanessa Abigail, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Octubre 2022

Para su constancia firman

---

PRESIDENTE/A

---

1er Vocal

---

2 do Vocal

## **DERECHOS DE AUTOR**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este proyecto de investigación o parte de él, un documento disponible para su lectura consulta y procesos de investigación. Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mi proyecto de investigación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de Proyecto de Investigación, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta producción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Octubre 2022

LA AUTORA

Moyolema Moyolema Vanessa Abigail

## **DEDICATORIA**

A Dios por su amor y la bondad en sus acciones, por hacerme una mujer valiente, por ayudarme a cargar mi cruz y a la Santa Virgen de Guadalupe por guiarme cada día.

A mis padres Giovanni Moyolema y Mónica Moyolema por ser el soporte de mi vida, por ser mi inspiración y mis ganas de luchar.

A mis hermanas, mis pequeñas a las que amo como si fueran mis hijas, a quienes me han impulsado con sus pequeñas sonrisas.

A mi abuelita Mamita Moya, a quien amo tanto y la extraño con cada pedazo de mi ser, esto es por y para usted mi ángel en el cielo.

A mis tíos Hugo, Rodrigo, Mariana, Eloisa y primos, gracias por estar conmigo y ser el abrazo de mi padre que puedo sentir.

*MOYOLEMA MOYOLEMA VANESSA ABIGAIL*

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por amarme, bendecirme y darme la oportunidad de ser lo siempre quise ser.

A mis padres por su apoyo incondicional, por su amor y su paciencia.

A mi tutora de tesis, por su paciencia, enseñanzas y su gran amabilidad.

Y a la Universidad Técnica de Ambato, a sus autoridades, y cada uno de los docentes por guiarme en el camino.

*MOYOLEMA MOYOLEMA VANESSA ABIGAIL*

## ÍNDICE

PORTADA .....	
APROBACIÓN DEL TUTOR .....	
AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN .....	3
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO .....	4
DERECHOS DE AUTOR.....	5
DEDICATORIA.....	6
AGRADECIMIENTO.....	7
ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS.....	8
RESUMEN.....	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUCCIÓN.....	11
CONTENIDOS.....	12
CAPITULO 1.- MARCO TEÓRICO .....	12
1.1. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	12
1.2. OBJETIVOS.....	13
CAPITULO II. ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN.....	14
CAPITULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	28
3.1. CONCLUSIONES .....	28
3.2. RECOMENDACIONES .....	28
MATERIALES DE REFERENCIA.....	29
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA MARCO TEÓRICO.....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ARTÍCULO CIENTÍFICO .....	29



## RESUMEN

La enfermedad generada por el brote de coronavirus tipo 2 en el año 2019 denominada COVID-19 llevó al mundo a una crisis de salud tras la consiguiente aparición de una pandemia que afectó a todos los estratos sociales. La infección por este virus provocó millones de muertes a partir de su fisiopatología la misma que se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios, sin embargo, la enfermedad genera un efecto inflamatorio con posterior elevación de citocinas provocando una cascada de situaciones que contribuyen al desarrollo de eventos tromboembólicos, además se asocian factores de riesgo que incrementan de tasa de mortalidad tales como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, edad mayor a 60 años teniendo también un aumento en la probabilidad de desarrollar un cuadro clínico más complejo y de complicaciones tales como los trastornos de coagulación.

Este artículo busca consolidar información relevante y de actualidad a partir de la investigación y análisis de bibliografía internacional y de alto impacto sobre el cuadro clínico que puede presentar un paciente con infección por Covid 19 que desarrolle complicaciones tromboembólicas .

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19, COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS, COAGULACIÓN

## **ABSTRACT**

The disease generated by the outbreak of coronavirus type 2 in 2019 called COVID-19 led the world to a health crisis after the consequent appearance of a pandemic that affected all social strata. Infection by this virus caused millions of deaths from its pathophysiology, which is characterized by the presence of respiratory symptoms. However, the disease generates an inflammatory effect with subsequent elevation of cytokines, causing a cascade of situations that contribute to the development of thromboembolic events, in addition, risk factors are associated that increase the mortality rate such as obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, age over 60 years, also having an increased probability of developing a more complex clinical picture and complications such as coagulation disorders.

This article seeks to consolidate relevant and current information based on research and analysis of international and high-impact literature on the clinical picture that a patient with Covid 19 infection who develops thromboembolic complications may present.

**KEYWORDS:** COVID-19, THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS, COAGULATION

## INTRODUCCIÓN

En el año 2019 se registró el primer brote del coronavirus tipo 2 que causa la enfermedad denominada COVID-19, la misma que generó una pandemia mundial con impacto en el sistema de salud, además de tener consecuencias biológicas, económicas y sociales.

Dicha pandemia causó millones de muertes a nivel mundial debido a la gravedad del cuadro clínico que se presenta en el individuo infectado. La enfermedad se caracteriza por la presencia de sintomatología respiratoria en la mayoría de los casos, sin embargo, síntomas gastrointestinales, cardíacos, neurológicos, nerviosos también pueden estar presentes, así como al contrario el paciente infectado puede permanecer asintomático. Los individuos que tienen mayor capacidad de desarrollar complicaciones son aquellos que tienen factores de riesgo como lo son la presencia de diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, edad avanzada entre otros, lo que favorece a una infección más grave con mayores probabilidades de generar complicaciones tales como alteraciones de la coagulación.

La fisiopatología del virus provoca un efecto inflamatorio sistémico además de daño endotelial lo mismo que genera la activación plaquetaria con consiguiente alteración de los patrones de coagulación favoreciendo la producción de trombos y émbolos, se debe sumar a esto las condiciones en las que se encuentra el paciente puesto que al estar sometido a encamamiento y largos periodos de reposo se favorece la formación de este tipo de eventos.

El tratamiento no está especificado claramente ante la presencia de un cuadro tromboembólico en pacientes con COVID-19, sin embargo se habla acerca de la profilaxis antitrombótica empírica con el fin de evitar las complicaciones que generan un aumento en la tasa de mortalidad.

La clave para la prevención de eventos tromboembólicos es una buen diagnóstico y observación de los posibles factores de riesgo, además de utilizar una profilaxis adecuada en pacientes potencialmente propensos al desarrollo de dichas complicaciones.

## CONTENIDOS

### CAPÍTULO 1.- MARCO TEÓRICO

#### 1.1. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

La pandemia generada en el año 2019 a partir del brote del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en China ha generado un impacto mundial tanto a nivel económico, social, psicológico y biológico, siendo una emergencia de salud pública a nivel internacional. La enfermedad generada por el coronavirus tipo 2 del año 2019 (COVID-19) puede ir desde manifestaciones leves hasta cuadros muy severos que incluso pueden llevar a la muerte, más aún si el paciente tiene factores de riesgo como sobrepeso, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertensión arterial, edad avanzada, entre otros, donde tienen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones y subsecuentemente aumentar la mortalidad (1). Una revisión sistémica y meta-análisis realizado en el año 2020 por Jie Li et al. a un amplio grupo de personas de 11 países diferentes demostró que aproximadamente un 23% de la población de estudio cursó con enfermedad grave con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 6% en pacientes infectados con COVID-19 (1)(2).

El virus SARS-CoV-2 genera una marcada inflamación en el organismo donde existe elevación de las citocinas proinflamatorias que provocan la activación de plaquetas, leucocitos y el endotelio vascular lo que activa el factor tisular y de esta manera la vía de coagulación extrínseca que aumenta la producción de trombina de manera local y sistémica, toda esta cascada de activación provoca daño tisular y microangiopatía aumentando el riesgo de coagulación intravascular diseminada (que puede coexistir con coagulopatía inducida por la sepsis) y trombosis (2)(3). Debido a esta fisiopatología los pacientes presentan un riesgo trombótico tanto arterial como venoso elevado, se ha descrito una incidencia global de tromboembolia venosa de alrededor del 25% y una incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos del 31%, siendo más común en hombres, fumadores, enfermedad cardiovascular previa y pacientes de edad avanzada (4). Revisiones bibliográficas actuales realizados por Raquel López et. al. en el año 2020 evidenció que algunas necropsias practicadas en pacientes con muerte por COVID-19 presentan daño alveolar difuso a nivel pulmonar, así como microtrombosis difusa a nivel periférico en la mayoría de ellos (5) (6)(7).

Las alteraciones de la coagulación se evidencian con la elevación de eventos trombóticos como microangiopatía trombótica, trombosis de grandes vasos y también coagulopatía

intravascular diseminada, la sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia s

utilizar escalas para determinar la coagulación intravascular diseminada tomando en tiempo de trombina, recuento plaquetario, fibrinógeno y Dímero D, debido a la disfunción de la coagulación es un evento dinámico que necesita un diagnóstico temprano, otras fuentes recomiendan también la evaluación por imagen para determinar el vaso obstruido que puede ser tanto arteria como vena (8)(9)(10)(11).

La presente revisión bibliográfica contiene información actualizada y de interés para poder establecer la relación que existe entre la enfermedad causada por COVID-19 y las complicaciones tromboembólicas que presentan los pacientes. Debido al impacto de la enfermedad y de sus complicaciones en la salud pública es necesario conocer la fisiopatología que desencadena un evento tromboembólico y así aportar información relevante acerca del manejo y control de esta importante complicación. Los médicos de atención primaria son indispensables para la prevención, manejo y seguimiento tanto de la enfermedad como de sus complicaciones, teniendo en cuenta las recomendaciones internacionales tales como las realizadas por Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología, Sociedades Científicas de Anestesiología-Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) entre otras, la profilaxis antitrombótica y la anticoagulación (12) (13) (14) (15).

## **1.2. OBJETIVOS**

- Determinar las complicaciones tromboembólicas en pacientes con infección por COVID-19, sus causas, diagnóstico, tratamiento y prevención mediante la revisión bibliográfica de literatura científica de alto impacto y evidencia.
- Definir los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentar eventos tromboembólicos en pacientes con infección por COVID-19.
- Describir los mecanismos fisiopatológicos de la tromboembolia en la infección por COVID-19
- Identificar de manera oportuna las complicaciones tromboembólicas del COVID-19 mediante reconocimiento de clínica y laboratorios diagnósticos.
- Establecer las medidas profilácticas necesarias para prevenir el tromboembolismo en pacientes con COVID-19 grave.

## CAPÍTULO II. ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD CARRERA

DE MEDICINA

**Autora:** Vanessa Abigail Moyolema

**Tutor:** Dra. Esp. María José Pinos

**Fecha:** Octubre 2022

### **Resumen**

La pandemia generada a partir del brote del coronavirus tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo "Sars-Cov-2" ha generado una crisis mundial de alto impacto para la salud pública. La enfermedad causada por este virus ha llevado a miles de personas a la sala de cuidados intensivos de varios hospitales alrededor del mundo provocando la muerte de aquellos que han presentado cuadros graves acompañados de complicaciones que se presentan durante este padecimiento. El objetivo de este artículo es brindar información precisa basada en evidencia actualizada y de alto impacto que logre responder las inquietudes alrededor de las patologías trombóticas que se presentan en pacientes con infección por Covid 19 que además explique la patología, prevención, diagnóstico y tratamiento de las mismas, el artículo se realizó mediante el uso de buscadores tales como Pubmed, NCBI, Scielo, Cochrane Library, The New England Journal of Medicine y el buscador Google Académico obteniendo un total de 42 artículos, luego de cuyo análisis se demostró que no existe un consenso sobre la profilaxis y tratamiento de las complicaciones tromboembólicas, sin embargo, la mayoría de las referencias bibliográficas indican que la heparina de bajo peso molecular ha resultado satisfactorio para el manejo de eventos tromboembólicos en gran parte de la población afectada.

**Palabras clave:** Virus; Covid 19; Sars-Cov-2; Complicaciones, Tromboembolia.

**Abstract**

The pandemic generated from the outbreak of the type 2 coronavirus causing the Respiratory Syndrome "Sars-Cov-2" has caused a global crisis with a high impact on health. The disease caused by this virus has taken thousands of people to the intensive care room of various hospitals around the world, causing the death of those who have presented severe symptoms accompanied by complications that occur during this condition. The objective of this article is to provide accurate information based on updated and high-impact evidence that manages to answer the concerns about thrombotic pathologies that occur in patients with Covid 19 infection that also manages to explain the pathology, prevention, diagnosis and treatment of the same, the article was made through the use of search engines such as Pubmed, NCBI, Scielo, Cochrane Library, The New England Journal of Medicine and the Google Scholar search engine, obtaining a total of 42 articles, after whose analysis it was shown that there is no consensus on the prophylaxis and treatment of thromboembolic complications, however, most of the bibliographic references indicate that low molecular weight heparin has been satisfactory for the management of thromboembolic events in a large part of the affected population.

**Keywords:** Virus; Covid-19; Sars-Cov-2; Complications, Thromboembolism.





## Introducción

El brote del coronavirus que provoca la enfermedad denominada *coronavirus disease* (Covid 19) causante del síndrome respiratorio agudo severo (Sars-CoV-2) en China, Wuhan, en el año 2019 provocó que la Organización Mundial de la Salud declarara una pandemia mundial el 11 de marzo del 2020 causando un gran impacto a nivel económico, social, psicológico, biológico y aún más grave en la salud pública moderna registrando millones de casos confirmados en aproximadamente 223 países alrededor del mundo (16)(17).

América Latina y el Caribe han presentado una tasa de casos positivos de 30.22 por cada 100.000 personas. En Ecuador el virus se propagó de manera acelerada en los primeros meses generando una congestión en el sistema de salud pública, la gravedad de los casos llevaba a los pacientes a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) más aun en quienes se presentaban complicaciones tales como tromboembolias relacionadas a la infección (18). Este artículo busca identificar y proveer información actual y confiable para el personal de salud con el fin de que se puedan prevenir los eventos tromboembólicos y dar respuestas a las interrogantes acerca de la coagulopatía relacionada a la infección por Sars- Cov-2.

Como se ha visto el impacto a nivel mundial en salud ha generado controversia particular en cada país, siendo así que científicos alrededor del mundo han logrado determinar que beta coronavirus con cadena ARN positiva puede causar un compromiso a nivel de varios sistemas orgánicos tal como sus antecesores: el síndrome respiratorio de medio oriente (MERS) Y síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (17,19) .Se transmite de persona a persona mediante gotas respiratorias emanadas al hablar, toser o estornudar provocando una rápida diseminación de la enfermedad. Los pacientes pueden presentar tos en un 67.8% y fiebre hasta en un 90%, al mismo tiempo han sido características la anosmia y la ageusia, se presentan también astenia, disnea, cefalea, mialgias y molestias gastrointestinales de manera menos frecuente (19,20).

Con el paso del tiempo el virus Sars-Cov-2 ha ido mutando desarrollando un considerable número de variantes alrededor del mundo como en Reino Unido o Brasil, de la misma manera variantes preocupantes a nivel internacional han sido Delta y Ómicron con alto impacto debido a su diferente patogenicidad y periodos de incubación lo que dificulta el diagnóstico y pone en cuestión la eficacia de las vacunas que difícilmente se han podido desarrollar con el fin de controlar esta pandemia. (21,22).

Las comorbilidades juegan un papel importante en el proceso del desarrollo de un cuadro severo de la infección , aspectos como la edad mayor a 65 años, cardiopatías graves, diabetes mellitus, obesidad, embarazo, sexo masculino, enfermedades crónicas entre otros aumenta la probabilidad de hospitalización y defunciones .(23)

En múltiples casos y en varios estudios se ha demostrado que existe un riesgo de complicaciones tromboembólicas de severidad variable en pacientes con infección por Covid 19 esta alteración se debe a que el virus Sars-Cov- 2 provoca la elevación de las citocinas proinflamatorias dando lugar a una inflamación sistémica con presencia de interleucinas como 1 y 6, factor de necrosis tumoral lo que lleva a la activación plaquetaria, de los leucocitos y del endotelio vascular que desencadena la

activación de la vía de coagulación extrínseca aumentando la producción de tron haciendo más probable la presencia de eventos trombóticos siendo la tromboem pulmonar el evento más común. (24,25)



## **Materiales y métodos**

El presente artículo se basa en una minuciosa revisión bibliográfica.

Para la realización de este trabajo se inició con la búsqueda de artículos científicos publicados entre los años 2019-2022 en bases de datos de alta calidad científica a través de buscadores bibliográficos como: Pubmed, Scielo, NCBI, Cochrane Library, The New England Journal of Medicine y el buscador Google Académico.

La búsqueda se realizó a través de portales de internet y mediante los buscadores gratuitos antes mencionados. La temática de interés fue las complicaciones tromboembólicas en los pacientes con infección por Covid 19 que además mencione la fisiopatología, prevención, diagnóstico y tratamiento de dichos eventos, se utilizaron los términos "COVID 19" "SarsCov2" "Complicaciones" "Trombosis" "Coagulación" además se utilizaron operadores Booleanos tales como "AND", "NOT" y "OR". Tras la búsqueda inicial se encontró 451 referencias de las cuales se descartó publicaciones repetidas, además, se excluyeron artículos que se enfocan en patologías específicas, que no se relacionen al tema central y no correspondan con la fecha establecida de la publicación. Luego de una primera lectura seleccionamos 55 artículos y tras la segunda se excluyeron 13 debido a que no se enfocaba directamente con las complicaciones tromboembólicas o presentaban información no concreta.

Los articulo incluidos en la revisión fueron meta-análisis, revisiones sistémicas, guías de práctica clínica y artículos originales en español o inglés, de los cuales se eligieron 42 que cumplían los criterios establecidos anteriormente.

## **Discusión**

### *Epidemiología*

Los pacientes con infección por Covid 19 desarrollan con frecuencia anomalías de la coagulación como hipercoagulabilidad, coagulación intravascular diseminada y eventos tromboembólicos. Se han informado varios casos de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, trombosis arterial entre otros eventos. (26)

La trombosis venosa profunda ha demostrado un incremento del 25% en pacientes con n  
probabilidad de desarrollar esta condición pero que padecen infección por Sars- cov.2  
otra parte, la embolia pulmonar ha sido la complicación más común responsable de la muerte  
de aproximadamente el 30% de los pacientes destacando así la relación entre Covid 19 y la  
trombosis. En 150 pacientes infectados en Francia se notificó 64 complicaciones trombóticas,  
incluso algunos padecieron dichas complicaciones aun luego de recibir tratamiento  
profiláctico, en Amsterdam el 42% de un total de 198 pacientes presentaron trombosis venosa  
profunda incrementando la tasa cuando las pacientes ingresaban a UCI. Un estudio de tres  
hospitales Holandeses con un total de 184 pacientes con neumonía por Covid 19 evidenció  
que existieron cuadros de eventos arteriales tales como embolia arterial sistémica, accidente  
cerebro vascular isquémico, infarto de miocardio en un 3,7% de ellos. (26,27)(28).



La mayoría de los pacientes que han sido objeto de estudio para la identificación de trombóticos han sido varones con comorbilidades tales como hipertensión arterial o un alto índice de masa corporal a pesar de que estos hayan recibido terapia profiláctica. (27)

### *Patología*

Investigaciones realizadas sobre las complicaciones del cuadro clínico de COVID 19 han evidenciado que existen anomalías de la coagulación relacionadas al daño endotelial, aumento en la producción de factores procoagulantes, índices elevados de dímero D por la degradación de fibrina, aumento del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, recuentos bajos de plaquetas al inicio de la enfermedad y la activación del sistema inmune innato que genera estados de hipercoagulabilidad provocando eventos tromboticos además de la aparición de coagulación intravascular diseminada (29,30).

La coagulopatía que se presenta durante la infección por Covid 19 es directamente proporcional a la inflamación y gravedad del cuadro clínico, aunque el mecanismo no es lo suficientemente claro se lo puede relacionar con la respuesta inflamatoria más que con las propiedades que posee el virus. Otros factores en relación a las complicaciones tromboticas es la hipoxia que genera la infección donde se activan factores transcripcionales como la proteína -1 que favorece la coagulación (31).

Para entender todo el mecanismo debemos saber que el virus Sars-Cov-2 es de tipo ARN monocatenario positivo que utiliza la proteína S para ser reconocido por el receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 que se encuentra principalmente en los neumocitos II en el pulmón, además en el riñón, corazón y fundamentalmente el endotelio vascular, el virus gracias a la proteína S puede fusionarse a la membrana celular y liberar su genoma en el citoplasma de la célula invadida, utiliza todos los recursos de su huésped para traducir poliproteínas y proteasas esenciales para la replicación viral, cuando el proceso termina el virus se exocita de la célula para repetir el ciclo de la infección, consecuentemente la lisis que sufre la célula huésped da lugar a la activación del endotelio vascular y la posterior acumulación de depósitos de fibrina en vasos sanguíneos en sitios donde se encuentran este tipo de receptores, empezando por los pulmones (32).

Las infecciones virales provocan una tormenta de citocinas con una posterior respuesta inflamatoria produciendo un desequilibrio entre mecanismos procoagulantes y anticoagulantes estimulando así la activación de la vía extrínseca de la coagulación y del factor tisular promoviendo la trombosis que toma el nombre de tromboinflamación, las células endoteliales a su vez activan los neutrófilos, mismos que activan la vía intrínseca de coagulación y las plaquetas, conforme avanza la infección, los depósitos de fibrina se descomponen aumentando así los valores de dímero D, el avance progresivo del cuadro clínico lleva al paciente a padecer distres respiratorio y falla multiorgánica, varias necropsias realizadas muestran alteraciones en los neumocitos además de microtrombosis a nivel periférico. Si bien la coagulación intravascular diseminada puede presentarse en varios casos de sepsis o falla sistémica se ha convertido en una de las complicaciones en relación a Covid 19 más importantes. La activación del sistema fibrinolítico con su posterior estimulación de plasminógeno tipo tisular que se relaciona también con el aumento de dímero D debido a la acumulación de plasminógeno facilita la aparición de trombos que pueden ubicarse en vasos de gran o pequeño calibre generando complicaciones tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto agudo

de miocardio o cualquier tipo de evento tromboembólico arterial o venoso en cualquier región del organismo (32,33) (34).

La coagulación intravascular diseminada también es una complicación de importancia debido a que es común en pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a infección por Covid 19, suele asociarse con neumonía aumentando el riesgo de mortalidad, al mismo tiempo la tormenta de citocinas contribuye a la falla orgánica sistémica. Se evidenció que la coagulación intravascular diseminada se presentó en el 71.4% de los fallecidos por la infección de Sars-Cov-2 siendo el primer paso a la generación de eventos tromboembólicos de mayor calibre (35).

Por otra parte, los pacientes que padecen infección grave por Covid 19 se encuentran generalmente en el área de cuidados intensivos, acostados en reposo y recibiendo ventilación mecánica además de tratamiento con bloqueantes neuromusculares lo que acompañado de la hipoxia y la actividad inflamatoria genera por sí misma el estado de hipercoagulabilidad elevando el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos (36).

Estudios morfológicos realizados en autopsias de 7 personas infectadas por COVID 19 mostraron tres características pulmonares angiocéntricas principales:

- Lesión endotelial grave
- Trombosis diseminada con microangiopatía y oclusión de capilares alveolares
- Angiogénesis

La angiogénesis o crecimiento de nuevos vasos sanguíneos se relaciona principalmente a la lesión endotelial grave y trombosis, dicha angiogénesis busca satisfacer las necesidades de oxígeno del tejido pulmonar debido a la marcada hipoxia generada. A nivel molecular se observa un incremento de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina, ruptura de las uniones intercelulares, edema celular, y pérdida de contacto con la membrana basal, demostrando que las propiedades del virus dentro de la célula pueden contribuir a la lesión endotelial gracias a la inflamación peri vascular que provoca. (37)

#### *Diagnóstico*

El enfoque diagnóstico se va a basar en pruebas de laboratorio que logren identificar los valores de:

- Dímero D: característica más importante que se asocia a la progresión del síndrome de dificultad respiratoria y muerte.
- Recuento plaquetario: sus valores suelen ser levemente disminuidos o normales
- Medida de tiempos de coagulación (tiempo de protrombina): normal o aumentado

Los valores aumentan en relación al dímero D mayor o igual a 0.5 mg/l en particular en aquellos que han desarrollado enfermedad grave, estudios realizados en 183 pacientes de China se observó concentraciones de dímero D de 2.12 mg/l en aquellos pacientes que no sobrevivieron, por lo contrario, las concentraciones en pacientes sobrevivientes fueron de 0.6 mg/l, un tercer estudio demostró concentraciones aún más altas en pacientes de la unidad de cuidados intensivos de alrededor de 2.4 mg/l a comparación de los individuos que no recibieron cuidados intensivos cuyo valor fue de 0.5 mg/l. (31,38,39)

A su vez el tiempo de protrombina se encuentra elevado encontrándose en una media de 15.6 segundos con un rango de entre 14.4 y 16.3 en pacientes graves, por otra parte, pacientes con un grado menor de severidad manejaban rangos de 13.0 a 14.3 siendo los

valores normales de entre 11 a 13.5, el aumento del tiempo evidenciado en los dife estudios se asoció a un mal pronóstico (31,38,40).

En lo que respecta al recuento plaquetario se evidenció una disminución leve de plac con  $<150 \times 10^9$  células por L, dicha trombocitopenia suele presentarse en un 70 a 95% de los pacientes con infección grave, aunque estos valores no resultan predictivos para la progresión de la infección, se mostró además que valores inferiores a  $100 \times 10^9$  eran más comunes en aquellos pacientes que no pudieron sobrevivir. Por lo contrario, el valor de fibrinógeno se encuentra en el borde line superior, sin embargo, su disminución repentina a 1.0 g/l se presenta en pacientes poco antes de su muerte, otras características tales como la antitrombina baja o normal, la proteína C reactiva aumentada, lactato deshidrogenasa elevada y la ferritina alta se pueden presentar en las complicaciones trombóticas asociándose además a peor pronóstico y mortalidad. La presencia de trombocitopenia, aumento del tiempo de protrombina y dímero D guía al diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, recalando que es un patrón diferente al encontrado en la sepsis donde la trombocitopenia es muy marcada y el dímero D no alcanza valores tan elevados como los registrados en la enfermedad por Covid 19. (38–40).

Hallazgos post mortem han evidenciado eventos trombóticos micro vasculares con alta cantidad plaquetaria tanto en pulmones como otros órganos, sin embargo, los frotis de sangre no han demostrado hemolisis o esquistocitos (38).

La viscoelastometría es un procedimiento in vitro que evalúa la activación de la coagulación y los cambios que esta genera en la sangre, los parámetros que se evalúan son:

- Tiempo de coagulación
- Tiempo de formación de coágulos
- Formación máxima de coágulos

Los estudios realizados en los pacientes hospitalizados en cuidados intensivos por Covid 19 muestran un menor tiempo en la formación de coágulos y aumento de la cantidad de estos. La viscoelastometría y sus parámetros resultan de gran ayuda para comprender la fisiopatología y las alteraciones de la coagulación, sin embargo, su valor en pronóstico y monitorización por sí misma requiere una evaluación adicional (39).

Las pruebas de imagen también resultan de apoyo para el diagnóstico e identificación morfológico del sitio afectado por la presencia de fenómenos trombóticos tanto a nivel venoso como arterial, mediante la imagen se puede evidenciar tanto el trombo como la lesión isquémica que provoca. La tomografía computarizada posee una sensibilidad del 97% para el diagnóstico de la enfermedad más aun cuando los resultados radiológicos resultan poco contundentes o dudosos, no obstante, el uso de la tomografía es limitado debido a la dificultad para transportar al paciente, su mayor complejidad de manejo y sus altos costos, así mismo la angiotomografía resulta ser un método de imagen de gran ayuda ante una embolia pulmonar, pero el personal de salud debe saber cuándo emplearlo y que pacientes deben ser sometidos a este examen debido a las dificultades ya mencionadas. La evolución de la enfermedad con presencia de hipoxia y niveles elevados de dímero D se consideran indicación para la realización de la angiotomografía en arterias pulmonares (41,42).

Ante la sospecha de trombosis venosa profunda la historia clínica, la exploración física y

la evaluación del dímero D orientaran el diagnóstico, sin embargo, el médico apoyarse en el eco doppler ante un paciente que presenta encamamiento de más de edema asimétrico y dolor (43).

#### *Tratamiento*

Debido a las complicaciones que se generan durante el desarrollo de la infección por Covid 19 se debe tomar medidas tanto generales y específicas que logren prevenir estos eventos, luego de conocer la fisiopatología por la que se produce el estado de hipercoagulabilidad el médico tanto de atención primaria como especialista debe poner en práctica un método profiláctico que logre prevenir dicha complicación, si el evento trombotico ya tuvo lugar se buscará diagnosticarlo a tiempo y darle un tratamiento adecuado y oportuno.

El tratamiento para la infección por Covid 19 consiste en medicamentos antivirales, moduladores de la respuesta inflamatoria y viral, y control de la coagulopatía asociada, en este caso nos enfocaremos en el tratamiento antitrombótico tanto profiláctico como terapéutico enfocado al problema en estudio (44).

Las complicaciones tromboticas a nivel arterial también deben ser tratadas de manera específica, ensayos clínicos y numerosos estudios han demostrado que aunque en una minoría las complicaciones tromboticas arteriales están presentes, el Hospital Universitario de Paz demostró que las complicaciones arteriales se presentaron en un 1.8% de 2021 pacientes atendidos durante el año 2020, esta población estudiada tuvo una edad media de 69,6 años, con predominio de varones, de un total de 38 pacientes 11 sufrieron trombosis simultaneas en localizaciones diferentes, de estos pacientes únicamente uno tenía antecedentes de arterioesclerosis. Las complicaciones tales como la isquemia coronaria y el ictus isquémico aumentan el riesgo de mortalidad significativamente, de manera general este cuadro se presenta en pacientes hospitalizados que no han recibido terapia profiláctica con heparina

#### - Profilaxis

El médico de atención primaria debe tener en cuenta la importancia de la profilaxis en pacientes que tengan un riesgo elevado de desarrollar complicaciones tromboticas. (45)

Las condiciones de riesgo para el desarrollo de coagulopatías se presentó únicamente en el 50% de los pacientes con enfermedad por Sars-cov 2 debido a que estos generalmente no se logran identificar en el primer contacto con el paciente; la falla renal, el sexo masculino, la hospitalización en las salas de UCI, la presencia de catéter venoso central, enfermedad reumática, falla hepática, trombocitopenia son otros de los factores de riesgo para desarrollar trombosis cuya probabilidad de desarrollarse en el cuadro clínico aumenta por el mismo hecho de presentar infección por Covid 19, la sociedad española de trombosis y hemostasia señala factores de riesgo trombotico (Tabla N°1)

**Tabla N° 1:** Factores de Riesgo Trombótico.

<b>Factores de riesgo trombotico</b>	
Dímero D	>3000 ng/ml
Cuadro clínico	Grave
Antecedentes personales y familiares	Trombosis Trombofilia Terapia hormonal Trauma o cirugía anterior
Antecedentes quirúrgicos	Cirugía previa

Condiciones fisiológicas	Embarazo
Condiciones fisiopatológicas	Hipoxia Cáncer activo Falla cardíaca o respiratoria Infarto Agudo Accidente cerebrovascular Obesidad
Edad	Mayores de 70 años



**Fuente:** Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. **Elaborado por:** Autores.

Las escalas de valoración para el riesgo trombótico pueden utilizarse en casos lev embargo no existen escalas específicas ambulatorias en relación a Covid 19. La escala PADUA de predicción de riesgo trombótico en pacientes con enfermedad médica, e IMPROVE para evaluación del riesgo del sangrado pueden resultar útiles en el ámbito hospitalario. Se recomienda realizar una evaluación continua e individualizada de los pacientes para determinar medicamentos y dosis que deben ser administrados según las condiciones. Los pacientes hospitalizados que se someten a un inevitable encamamiento mas las características propias del Covid 19 que generan hipercoagulabilidad justifican la profilaxis con anticoagulantes. El medicamento más utilizado respecto a profilaxis en pacientes con enfermedad grave es la *Heparina de Bajo Peso molecular* (HBPM) que debe ser administrada según el peso y la función renal del paciente, se debe suministrar desde el ingreso y hasta 7 a 14 días después del egreso hospitalario en caso de factores de riesgo preexistentes. En caso de embarazo y puerperio la profilaxis durará de 7 días y hasta dos semanas posterior a la resolución del cuadro clínico infeccioso(36,43,45,46).

Las contraindicaciones para la administración de HBPM son hemorragia activa o recuento plaquetario por debajo de  $25 \times 10^9 /l$ ; en caso de que el paciente presente estas condiciones se deberá utilizar medias de compresión como profilaxis. La profilaxis con HBPM ha demostrado reducir la mortalidad en un 48% en la primera semana y un 37% a los 28 días, logra además disminuir la formación de microtrombos y la inflamación presente, esto ayuda a reducir la respuesta inflamatoria debido a sus propiedades antiinflamatorias y disminuye el daño endotelial. La dosis utilizada va de 40 a 60 mg/ día tras valorar el riesgo de hemorragia y el recuento plaquetario; en pacientes con un índice de masa corporal superior a 35 las dosis debe ser ajustadas debido a que altera la farmacocinética HBPM por lo que se debe tener en cuenta las concentraciones de anti- Xa (concentración de heparina en el cuerpo), sin embargo, si existen criterios de gravedad con una elevación del dímero D hasta 4 veces su valor normal y presencia de lesiones isquémicas distales se recomienda el uso de 1 mg/Kg/12 h por 5 días. Se recomienda además la monitorización de parámetros proinflamatorios y hemostáticos de manera continua para evaluar el estado del paciente y determinar su gravedad, según lo cual se mantendrá o modificará la dosis de HBPM, los anticoagulantes orales no han demostrado algún efecto ventajoso (46–50)

Los pacientes que hayan estado recibiendo terapia con anticoagulación deberán suspender el tratamiento oral e iniciar con heparina debido al nivel de gravedad y a las posibles interacciones medicamentosas que se pueden dar con los fármacos antivirales. (51)

- Terapéutico.

Ante el diagnóstico de tromboembolia o trombosis venosa profunda se deben administrar dosis terapéuticas de HBPM. Existen casos especiales que requieren intervenciones quirúrgicas en estos pacientes se debe administrar heparina no fraccionada intravenosa en perfusión continua; en casos de alergia a la heparina se empleará fondoparinax previamente evaluando los niveles de creatinina. El tratamiento puede incluso durar hasta tres meses o más dependiendo de la evolución del cuadro (43,47).

Los pacientes con manejo ambulatorio deben ser hidratados, mantener una correcta deambulación, cambiar de posición y realizar ejercicio enfocado a las extremidades

inferiores. (48)

La escala de coagulopatía inducida por sepsis ha sido utilizada por varios autores para identificar criterios de coagulopatía intravascular diseminada, demostrando que en aquellos pacientes con puntuación mayor a 4 y que se les administró heparina se asoció a una menor tasa de mortalidad sin embargo en pacientes con puntajes menor a 4 no se evidenció cambios, por otra parte el aumento del dímero D hasta seis veces su valor normal tras la administración de heparina redujo la tasa de mortalidad en un 20% (52).

Aquellos pacientes de edad avanzada y riesgos cardiovasculares deben recibir una dosis más alta de heparina para evitar las complicaciones tromboembólicas. Similar al tratamiento por trombosis venosa es necesario que en pacientes intervenidos quirúrgicamente se realice anticoagulación pre y post intervención. Posterior a su alta hospitalaria podrá incluirse anticoagulantes orales con un estricto seguimiento de parámetros tales como el dímero D, conforme este valor regrese a la normalidad se podrá individualizar el tratamiento. (53,54) Desde el contacto primario es fundamental identificar el cuadro de trombosis debido a que su diagnóstico tardío trae consigo múltiples consecuencias tales como la amputación de miembros por isquemia irreversibles. Los eventos trombóticos cardiovasculares se relacionan principalmente a un aumento de la demanda del miocardio generando inestabilidad debido a los estímulos inflamatorios y consiguiente ruptura de placa aterosclerótica, estudios realizados por la Sociedad Española de Cardiología recomiendan la angioplastia como tratamiento de elección, sin embargo debido a la demanda, falta de camas y personal se opta también por el tratamiento farmacológico, es así pues que el médico no debe enfocarse únicamente en la patología respiratoria sino más bien brindar al paciente una atención integral, es fundamental evaluar la presentación de comorbilidades tales como diabetes mellitus e hipertensión arterial que son factores potencialmente trombogénicos (55,56)

En muchos pacientes con trombosis arterial se puede establecer un tratamiento farmacológico tal como el ácido acetil salicílico a dosis bajas de entre 75 a 150 mg/día que provoca acetilación irreversible de la serina 530 de la COX-1 inhibiendo la generación de tromboxano A<sub>2</sub> dificultando así la formación trombótica, por otra parte los inhibidores de la P2Y<sub>12</sub> tales como el prasugrel, clopidogrel, ticagrelor bloquean la activación de la glucoproteína IIb/IIIa reduciendo la agregación plaquetaria. El dipiridamol posee propiedades inhibitorias de la adenosina desaminasa provocando la acumulación de AMP cíclico y adenosina que disminuyen la agregación plaquetaria. Los datos de estudios clínicos sugieren el uso de prasugrel debido a que existen menores interacciones

medicamentosas, en pacientes que necesiten administración dual de anticoagulac Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor (SE recomienda la combinación de ácido acetil salicílico más un inhibidor de la P2Y12. caso de que existan complicaciones como el sangrado activo se recomienda el uso de hemocomponentes así como la administración de fibrinógeno si este desciende de 1.5 g/l, el uso de antifibrinolíticos se debe realizar una vez confirmada la ausencia de contraindicaciones. (56,57)

### **Conclusiones**

- La pandemia generada a partir del brote del virus Sar-Cov-2 también denominado Covid 19 ha generado una crisis mundial en el sector de salud pública y privada además de estragos económicos, sociales, psicológicos y biológicos en la población en general, esta patología ha demostrado causar alteraciones a nivel sistémico, el síndrome respiratorio agudo severo resulta la principal afección de quienes padecen la infección por Covid 19, sin embargo, se ha evidenciado la existencia de varias complicaciones en los pacientes siendo la tromboembolia una de las de mayor cuidado debido a su alto riesgo de mortalidad para quienes la presentan.
- La capacidad del virus de adherirse a la célula huésped y provocar su lisis genera un daño endotelial, mismo que activa factores procoagulantes que favorecen la formación de trombos dando lugar a la coagulación intravascular diseminada, así como también a macrotrombos que afectan tanto venas como arterias.
- La evidencia bibliográfica ha demostrado que existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar este tipo de complicaciones como padecer comorbilidades tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, edad mayor a 65 años, padecer antecedentes de trombosis, cirugías previas, embarazo, trombofilia o padecer un estado grave de la enfermedad, por lo que se recomienda al personal de salud desde la atención primaria hasta la especialidad buscar factores de riesgo para prevenir complicaciones potencialmente mortales.
- El diagnóstico de estas complicaciones dependiendo de su origen arterial o venoso deben ser corroborados con pruebas de laboratorio e imagen para que el médico puede elegir correctamente el tratamiento más oportuno para el paciente de acuerdo a la naturaleza del trombo.
- Dentro de las medidas profilácticas tenemos la administración de anticoagulantes, se ha demostrado que la heparina de bajo peso molecular es el método de elección, también se han utilizado anti agregantes plaquetarios en el caso de trombosis arterial como prasugrel que tiene menos interacciones medicamentosas con el tratamiento antiviral que se le aplica conjuntamente al paciente infectado por Sars- Cov-2.

**Fuente:** Autoría propia

## **CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **3.1. CONCLUSIONES**

- La enfermedad causada por el virus Sars-Cov2 ha generado gran controversia en el sistema de salud, más aún al ser una infección de carácter incierto sus complicaciones resultan una caja de pandora para el personal médico , el diagnóstico temprano por sí mismo ayuda a la prevención del desarrollo de complicaciones tales como eventos tromboembólicos que generan un aumento en la mortalidad de la población, la revisión de la literatura constante nos guía hacia un diagnóstico, tratamiento y prevención que pueden ayudar a resolver el cuadro clínico del paciente con infección por Covid – 19.
- Existen múltiples factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de enfermedades tromboembólicas posterior a una infección por Covid 19, ser adulto mayor de 65 años, tener comorbilidades como obesidad, diabetes o hipertensión e incluso pertenecer al sexo masculino han generado mayores probabilidades de generar un cuadro clínico crítico acompañado de las complicaciones ya mencionadas.
- Establecer un método profiláctico a tiempo es imprescindible para combatir el apareamiento de tromboembolias en el paciente afectado por Sars-Cov 2, se ha demostrado que la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular resulta beneficioso para el individuo enfermo, disminuyendo la probabilidad del desarrollo de dichas complicaciones.

### **3.2. RECOMENDACIONES**

Se recomienda al personal de Salud la constante revisión de la literatura para enriquecer el conocimiento sobre el manejo de enfermedades de manera general y en específico de este tipo de infecciones que se han desarrollado en los últimos años como es la enfermedad por Covid 19 que ha mostrado ser un desafío en el diagnóstico y tratamiento. Además, es necesario la constante investigación y difusión de casos particulares que pueden resultar de utilidad para nuevos avances médicos y así seguir avanzando en el desarrollo de tratamientos y medios diagnósticos que van a brindar una nueva perspectiva al sistema de salud mundial.

## MATERIALES DE REFERENCIA

### Referencia Bibliográfica Marco Teórico

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. StatPearls [Internet]. 2020;(Cdc):19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
2. Porres-Aguilar M, Guerrero-De León MC, Grimaldo-Gómez FA, Izaguirre-Ávila R, Cabrera-Rayó A, Santos-Martínez LE, et al. Thrombotic complications in severe COVID-19: Focus on venous thromboembolism, thromboprophylaxis and anticoagulation. *Cir y Cir (English Ed)*. 2021;89(1):115–9.
3. Gonzalez-Fajardo JA, Ansuategui M, Romero C, Comanges A, Gómez-Arbeláez D, Ibarra G, et al. Mortality of covid-19 patients with vascular thrombotic complications. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(3):112–7.
4. Llau J V., Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. SEDAR-SEMICYUC consensus recommendations on the management of haemostasis disorders in severely ill patients with COVID-19 infection. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020;67(7):391–9.
5. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Thrombotic Risk and Covid-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnostic and Therapeutic Approach. *Arch Bronconeumol [Internet]*. 2021;57(xx):55–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.033>
6. Baselga MT, Fernández ML, Marín A, Fernández-Capitán C, Lorenzo A, Martínez-Alés G, et al. Trombosis y COVID-19: revisión de alcance. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;
7. Zalba Marcos S, Antelo ML, Galbete A, Etayo M, Ongay E, García-Erce JA. Infection and thrombosis associated with COVID-19: Possible role of the ABO blood group. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 2020;155(8):340–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.020>
8. Carrillo-Esper R, Melgar-Bieberach RE, Jacinto-Flores SA, Tapia-Salazar M, Campa-Mendoza ÁN. Alterations in coagulation in COVID-19. *Cir y Cir (English Ed)*. 2020;88(6):787–93.
9. J.M. Plasencia-Martínez\*, À. Rovirab, P. Caro Domínguezc IB, E. García-Garrigóse f y JJA-J. Manifestaciones extratorácicas de la COVID-19 en adultos y presentación de la enfermedad en niños. *Seram*. 2020;(January).
10. Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, Gamba N, Garay Fernández M.

Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colomb Intensivo*. 2020;2.

11. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–8.
12. Piera Carbonell A, Frías Vargas M, García Vallejo O, García Lerín A, Cabrera Ferriols MA, Peiró Morant J, et al. COVID-19 and thromboprophylaxis: Recommendations for our clinical practice in Primary Care. *Semergen [Internet]*. 2020;46(7):479–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.07.007>
13. Vivas D, Rolda V, Tello-montoliu A, Ruiz-nodar JM, Cosı J, Ferreiro L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascularde la Sociedad Española de Cardiología. Española. 2020;(January).
14. Ignacio Fernández Lozanoa,\* , Ángel Cequier Fillatb VEG, Vallejod JM, Rabadáne IR, Freixa-Pamiasf R, Cabezag AIP, Fernándezi AVM y CS. Mejorar la prevención de la trombosis y las complicaciones cardiovasculares durante la pandemia de COVID-19. Española. 2020;(January).
15. Ignacio-Ibarra G, García-Lee MT, González-ávila AI, García-Chávez J, Guzmán-Chores L, Ledesma-De la Cruz C, et al. A proposal for the management of covid- 19-induced coagulopathy in adults. *Gac Med Mex*. 2021;157(2):209–14.

### **Referencias Bibliográficas Artículo Científico**

16. Baselga MT, Fernández ML, Marín A, Fernández-Capitán C, Lorenzo A, Martínez-Alés G, et al. Trombosis y COVID-19: revisión de alcance. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. [Online] 2020;(January). Available from: [doi:10.1016/j.acci.2020.09.002](https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.09.002)
17. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. *StatPearls*. [Online] 2020;(Cdc): 19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
18. Parra M, Carrera E. Evolution of COVID-19 in Ecuador. *Revista Investigación y Desarrollo*. 2021;13(1): 28–42.
19. Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, Woreta TA. COVID-19: An overview and a clinical update. *World Journal of Clinical Cases*. [Online] 2021;9(1): 8–23. Available from: [doi:10.12998/wjcc.v9.i1.8](https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i1.8)
20. M. Salazar, J. Barochiner WE el. E. CUADRO CLINICO DEL COVID 19. *Ann*

- Oncol.* [Online] 2020;(January): 2–5. Available <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7254017/pdf/main.pdf>
21. Kumar S, Thambiraja TS, Karuppanan K, Subramaniam G. Omicron and Delta Variant of SARS- CoV- 2: A Comparative Computational Study of Spike Protein. *Journal of Medical Virology*. [Online] 2021; Available from: doi:10.1002/jmv.27526
  22. van Oosterhout C, Hall N, Ly H, Tyler KM. COVID-19 evolution during the pandemic–Implications of new SARS-CoV-2 variants on disease control and public health policies. *Virulence*. [Online] Taylor & Francis; 2021;12(1): 507–508. Available from: doi:10.1080/21505594.2021.1877066
  23. Molero-García JM, Arranz-Izquierdo J, Gutiérrez-Pérez MI, Redondo Sánchez JM. Basic aspects of COVID-19 for management from primary care. *Atencion Primaria*. [Online] SEGO; 2021;53(6). Available from: doi:10.1016/j.aprim.2020.12.007
  24. Porres-Aguilar M, Guerrero-De León MC, Grimaldo-Gómez FA, Izaguirre-Ávila R, Cabrera-Rayó A, Santos-Martínez LE, et al. Thrombotic complications in severe COVID-19: Focus on venous thromboembolism, thromboprophylaxis and anticoagulation. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)*. [Online] 2021;89(1): 115–119. Available from: doi:10.24875/CIRU.20000879
  25. Gonzalez-Fajardo JA, Ansuategui M, Romero C, Comanges A, Gómez-Arbeláez D, Ibarra G, et al. Mortality of covid-19 patients with vascular thrombotic complications. *Medicina Clinica*. [Online] 2021;156(3): 112–117. Available from: doi:10.1016/j.medcli.2020.10.004
  26. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. [Online] 2020;18(7): 1743–1746. Available from: doi:10.1111/jth.14869
  27. COVID-19 AND VENOUS DISEASE Venous thrombosis epidemiology , pathophysiology , and. 2020;(January).
  28. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circulation Research*. [Online] 2020;127(4): 571–587. Available from: doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317447
  29. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets*. [Online] Taylor & Francis; 2020;31(5): 627–632. Available from: doi:10.1080/09537104.2020.1762852
  30. Duarte FB, Machado RPG, Lemes RPG, Duarte IA, Duarte BA, Machado CMG, et al. Hemostasis profile in COVID-19 infection. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. [Online] 2020;66(5): 571–572. Available from: doi:10.1590/1806-9282.66.5.571
  31. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Thrombotic Risk and Covid-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnostic and Therapeutic Approach. *Archivos de Bronconeumologia*. [Online] SEPAR; 2021;57(xx): 55–64. Available from: doi:10.1016/j.arbres.2020.07.033

32. Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, Gamba N, Garay Fernánd Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. [Online] 2020;2. Available from: doi:10.1016/j.acci.2020.10.007
33. Páramo JA. Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos. *Ann Oncol*. 2020;(January): 19–21.
34. Levi M, Thachil J. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy — Either, Neither, or Both. 2020;1(212): 781–784.
35. Carrillo-Esper R, Melgar-Bieberach RE, Jacinto-Flores SA, Tapia-Salazar M, Campa-Mendoza ÁN. Alterations in coagulation in COVID-19. *Cirugia yCirujanos (English Edition)*. [Online] 2020;88(6): 787–793. Available from: doi:10.24875/CIRU.20000416
36. Llau J V., Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. SEDAR-SEMICYUC consensus recommendations on the management of haemostasis disorders in severely ill patients with COVID-19 infection. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*. [Online] 2020;67(7): 391–399. Available from: doi:10.1016/j.redar.2020.05.007
37. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. [Online] 2020;383(2): 120–128. Available from: doi:10.1056/nejmoa2015432
38. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*. [Online] 2020;7(6): e438–e440. Available from: doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9
39. Tripodi A, Páramo JA, Levi M, Thachil J. COVID-19 in the haemostasis laboratory. 2020;
40. Al-ani F, Lazo-langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection . A scoping review. 2020;(January).
41. J.M. Plasencia-Martínez\*, À. Rovirab, P. Caro Domínguez IB, E. García-Garrigóse f y JJA-J. Manifestaciones extratorácicas de la COVID-19 en adultos y presentación de la enfermedad en niños. *Seram*. 2020;(January).
42. Franco-López Á, Escribano Poveda J, Vicente Gilabert N. Tromboembolismo Pulmonar en los pacientes con COVID-19. Angiografía con tomografía computarizada: resultados preliminares. *Journal of Negative & No Positive Results*. [Online] 2020;5(6): 616–630. Available from: doi:10.19230/jonnpr.3689
43. María E, Norberto S, Alonso N, Arroyo A, Haro J De, Frías M, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV Management of venous thromboembolic disease in the era COVID-19. Recommendations of the Spanish phlebology and ly. 2020;
44. Ignacio-Ibarra G, García-Lee MT, González-ávila AI, García-Chávez J, Guzmán-Chores L, Ledesma-De la Cruz C, et al. A proposal for the management of covid-



- 19-induced coagulopathy in adults. *Gaceta Medica de Mexico*. [Online] 2021;1209–214. Available from: doi:10.24875/GMM.20000930
45. Piera Carbonell A, Frías Vargas M, García Vallejo O, García Lerín A, Cabrera Ferriols MA, Peiró Morant J, et al. COVID-19 and thromboprophylaxis: Recommendations for our clinical practice in Primary Care. *Semergen*. [Online] Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN); 2020;46(7): 479–486. Available from: doi:10.1016/j.semerg.2020.07.007
  46. *COVID-19 associated coagulopathy and inflammatory response: what do we know already and what are the knowledge gaps?*. [Online] 2020. 1–36 p. Available from: doi:10.1213/ANE.00000000000005147
  47. Vivas D, Rolda V, Tello-montoliu A, Ruiz-nodar JM, Cosı J, Ferreiro L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascularde la Sociedad Española de Cardiología. *Española*. 2020;(January).
  48. Jiménez-soto R, Montiel-romero S, Neme-yunes Y, Demichelis-gómez R, Inclán-alarcón SI. Estrategias de anticoagulación en pacientes con COVID-19 Anticoagulation strategies in patients with. 2020;21(4): 210–224.
  49. Shahzad S, Sam H, Siang C, Syed K, Razi T. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation : a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. [Online] Springer US; 2020;50(4): 814–821. Available from: doi:10.1007/s11239-020-02235-z
  50. Hadid T, Kafri Z, Al-katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Reviews*. 2020;(January).
  51. Ignacio Fernández Lozano\*, Ángel Cequier Fillatb VEG, Vallejo JM, Rabadáne IR, Freixa-Pamiasf R, Cabezag AIP, Fernándezi AVM y CS. Mejorar la prevención de la trombosis y las complicaciones cardiovasculares durante la pandemia de COVID-19. *Española*. 2020;(January).
  52. G. Moreno\*, R. Carbonell MB y AR. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D , coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con. *Medicina Intensivista*. 2020;(January).
  53. Gómez-arbeláez D, Vicente MA, Sánchez GI, García-gutiérrez A, Yéboles AC, Pérez CC, et al. Complicaciones trombóticas arteriales en pacientes COVID-19 Arterial thrombotic complications in COVID-19 patients. *Angiología*. 2021;
  54. Juan R. Rey\*, Juan Caro-Codoín DPP, Jose´ Luis Merino A ngel MI y, CARD-COVID JLL-S investigadores. Complicaciones arteriales trombóticas en pacientes hospitalizados con COVID-19 Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19. *Rev Esp Cardiología*. 2020;(January).
  55. Trujillo-araujo AK, Cossío-zazueta A, Camarillo-nava VM, Serrato-auld RC. Trombosis aguda arterial y venosa en pacientes infectados with COVID-19. 2021;49(2): 45–50. Available from: doi:10.24875/RMA.21000017
  56. Aurelio Gómez Luque, Bartolomé Fernández Torres, Ángela María Soriano Pérez, Aurelio Gómez Luque, Bartolomé Fernández Torres, Ángela María Soriano Pérez, Gabriel José Yanes Vidal PDS. recomendaciones sobre farmacos

- antitrombóticos en pacientes con infección por covid-19. 2020; 1–12.
57. Miriam Pinheiro-Portela B, \*, Jesús Peteiro-Vázquez B, Alberto, B, Mosqueraa, b y José Manuel Vázquez-Rodríguez B. El uso de agentes antiplaquetarios para la tromboprolifaxis arterial en la COVID-19 The use of antiplatelet agents for arterial thromboprophylaxis in COVID-19. *Revista Española de Cardiología*. 2020;(January): 2020–2022.