



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ORIGINAL

Eficacia de la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes críticos con COVID-19: estudio observacional, prospectivo y multicéntrico

R. Ferrandis^{a,*}, B. Escontrela^b, C. Ferrando^c, M. Hernández^d,
J. Herrera^d, F. Hidalgo^e, J. Librero^f, J.V. Llau^g, A. Martínez^h,
A. Pajares^a, B. Tapiaⁱ, E. Arruti^j, E. Bassas^k, A. Blasi^l, A. Calvo^l
y en representación del COVID-19 Spanish ICU Network Group

^a Departamento de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^b Departamento de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^c Departamento de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España, CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Departamento de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

^e Departamento de Anestesiología y Cuidados Críticos. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^f Navarrabiomed, Complejo Hospitalario de Navarra-Universidad Pública de Navarra, IDISNA, Pamplona, Navarra, España

^g Departamento de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

^h Jefe de Servicio de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

ⁱ Departamento de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^j Innovation and Technology Area, Ubikare SL, Getxo, Vizcaya, España

^k Departamento de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^l Departamento de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdica Agust Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 9 de agosto de 2021; aceptado el 9 de enero de 2022

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Tromboprofilaxis;
Heparina de bajo
peso molecular;
Paciente crítico;
Complicaciones
trombóticas;
Complicaciones
hemorrágicas

Resumen

Introducción: Los pacientes COVID-19 presentan una coagulopatía caracterizada por una elevada incidencia de complicaciones tromboembólicas. Ante la controversia existente sobre el manejo de la tromboprofilaxis, se llevó a cabo un estudio con el objetivo de analizar el efecto de las diferentes dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) utilizadas en los pacientes críticos con COVID-19.

Material y métodos: Se evaluaron datos del Reg-COVID-19. Se compararon 2 grupos de pacientes según la dosis de HBPM administrada: profilaxis y tratamiento. El objetivo primario fue determinar si había relación de la dosis de HBPM con la mortalidad. Los objetivos secundarios incluyeron la incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos, la duración de la estancia en la UCI, la ventilación mecánica invasiva y los parámetros trombóticos e inflamatorios.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquelferrandis@gmail.com (R. Ferrandis).

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2022.01.014>

0034-9356/© 2022 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: R. Ferrandis, B. Escontrela, C. Ferrando et al., Eficacia de la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes críticos con COVID-19: estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, Revista Española de Anestesiología y Reanimación, <https://doi.org/10.1016/j.redar.2022.01.014>

Resultados: Se analizaron datos de 720 pacientes, 258 en el grupo de profilaxis y 462 en el de tratamiento. La proteína C reactiva, la ventilación mecánica invasiva y el tratamiento con tocilizumab o corticosteroides se relacionaron con la elección de la dosis de HBPM. La incidencia de complicaciones hemorrágicas (66/720, 9,2%) y trombóticas (69/720, 9,6%) fue similar en ambos grupos, al igual que el curso temporal de los eventos trombóticos, que ocurrieron antes que los hemorrágicos (9 [3-18] y 12 [6-19] días, respectivamente). La mortalidad fue menor en el grupo de profilaxis (25,2 frente al 35,1%), pero al aplicar un modelo de ponderación de probabilidad inversa, no se encontraron diferencias entre los grupos.

Conclusión: No se encontraron efectos beneficiosos ni perjudiciales relacionados con la administración de dosis profilácticas o terapéuticas de HBPM en pacientes críticos COVID-19, con una tasa similar de complicaciones hemorrágicas o trombóticas. A partir de estos resultados, consideramos que son necesarios más estudios para determinar el protocolo óptimo de tromboprofilaxis en estos pacientes.

© 2022 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
Thromboprohylaxis;
Low-molecular-weight heparin;
Critically ill patients;
Thrombotic complications;
Haemorrhagic complications

Effectiveness of thromboprophylaxis with low molecular weight heparin in critically ill patients with COVID-19. An observational prospective, multicenter study

Abstract

Introduction: COVID-19 induces coagulopathy associated with an increase of thromboembolic events. Due to the lack of agreement on recommendations for thromboprophylactic management, the aim of this study was to study the dosages of LMWH used in critically ill COVID-19 patients assessing the effect on their outcome.

Methods: We evaluated data of the Reg-COVID19. According to LMWH dose two groups were analyzed: prophylaxis and treatment. Primary outcome was the relationship of LMWH dosage with mortality. Secondary outcomes included the incidence of thrombotic and bleeding events, length of ICU stay, invasive mechanical ventilation, and thrombotic and inflammatory parameters.

Results: Data of 720 patients were analyzed, 258 in the prophylaxis group and 462 in the treatment group. C Reactive Protein, invasive mechanical ventilation, tocilizumab and corticosteroid treatments were related with the choice of LMWH dose. Hemorrhagic events (66/720, 9.2%) and thrombotic complications (69/720, 9.6%) were similar in both groups ($P=.819$ and $P=.265$), as was the time course of the thrombotic events, earlier than hemorrhagic ones (9 [3-18] and 12 [6-19] days respectively). Mortality was lower in prophylaxis group (25.2% versus 35.1%), but once an inverse probability weighting model was applied, we found no effect of LMWH dose.

Conclusion: We found no benefit or harm with the administration of therapeutic or prophylactic LMWH dose in COVID19 critically ill patients. With a similar rate of hemorrhagic or thrombotic events, the LMWH dose had no influence on mortality. More studies are needed to determine the optimal thromboprophylaxis protocol for critically ill patients.

© 2022 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las observaciones clínicas han revelado el papel de la inflamación sistémica en la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 se une al receptor celular anti-inflamatorio resultando en un aumento de la señalización en los receptores de trombina y en la activación de las plaquetas^{1,2}. Se ha sugerido que la coagulopatía inducida por COVID-19 puede ser debida a una respuesta inmunotrombótica no controlada a la COVID-19, con una respuesta inflamatoria masiva como principal mecanismo responsable, que incluye una tormenta

de citoquinas y de trampas extracelulares de neutrófilos (NET)³.

La sinergia entre la inflamación y la trombosis ha sido bastante descrita por la literatura. Inicialmente fueron descritas vías antiinflamatorias dirigidas específicamente a mitigar enfermedades cardiovasculares en pacientes con enfermedades inflamatorias, pero también durante las infecciones⁴. El 30% de los pacientes con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) presentan complicaciones trombóticas macrovasculares a pesar de la tromboprofilaxis³. Incluso bajo tratamiento antitrombótico profiláctico (heparina no fraccionada o heparina de

bajo peso molecular [HBPM] capaces de alterar los NET entre otros efectos antiinflamatorios⁴), se ha observado un número inesperadamente alto de embolia pulmonar (20,6%) en pacientes críticamente enfermos. Esto representa hasta el doble de la frecuencia encontrada en pacientes con puntuaciones de gravedad similares. La trombosis microvascular también se ha relacionado con la progresión de la enfermedad, habiéndose propuesto que los coágulos pulmonares contribuyen a la insuficiencia respiratoria^{4,5}, y los coágulos en otros lechos vasculares a la insuficiencia orgánica múltiple⁶.

Estas observaciones clínicas han llevado al tratamiento empírico de pacientes hospitalizados con COVID-19 con tromboprolifaxis por HBPM en dosis superiores a las habituales⁷. Aunque algunas guías señalan que se puede considerar la anticoagulación a dosis intermedias para pacientes en estado crítico⁸, no está claro si los pacientes con COVID-19 más gravemente enfermos tienen un nivel diferente de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que otros pacientes ingresados en las UCI. Además, se ha demostrado que la HBPM tiene propiedades antiinflamatorias que pueden ser un beneficio adicional en COVID-19, al cursar con aumento de las citoquinas proinflamatorias⁹.

Los estudios *in vitro* dirigidos a investigar el perfil de coagulación en pacientes con COVID-19 muestran un aumento dramático de la generación de trombina *ex vivo*. En efecto, a pesar de la anticoagulación, la capacidad de generación de trombina no disminuye, el pico de trombina y el potencial endógeno de trombina (ETP) se encuentran en el rango normal¹⁰. Concomitantemente, la COVID-19 se asocia con anomalías fibrinolíticas con niveles elevados de PAI-1, TAFI y tPA (liberados debido a una lesión endotelial) que resultan en hipofibrinólisis, la cual desempeña un papel importante en la coagulopatía asociada a COVID-19¹¹.

Al comienzo de la pandemia, según los primeros estudios publicados, no había una recomendación unificada para la prevención y el tratamiento del TEV en pacientes con COVID-19, por lo tanto, la dosis recomendada de tromboprolifaxis varió de la profilaxis estándar actual a la intermedia (HBPM bidosis o aumento de la dosis basada en el peso) o la dosis de anticoagulación plena. Sin embargo, se habían tomado decisiones individualizadas sobre la dosificación de anticoagulantes en todos los estudios y el riesgo de eventos tromboticos o hemorrágicos cuando se trataba con el estándar o más alto de lo habitual seguía sin estar claro. Además, se desconoce el riesgo de sangrado en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 y se han reportado datos contradictorios que sugieren un frágil equilibrio en el estado hemostático de estos pacientes¹².

La discrepancia entre los datos clínicos junto con los nuevos hallazgos de laboratorio es interesante, las estrategias anticoagulantes para manejar de manera segura y efectiva a estos pacientes siguen siendo un problema desafiante sin resolver para los médicos. Por lo tanto, nuestro objetivo fue estudiar las dosis de HBPM utilizadas en pacientes con COVID-19 en estado crítico y el efecto de estas sobre los resultados.

Material y métodos

Diseño del estudio

Reg-COVID.19 (CoVid19.ubikare.io) es un registro llevado a cabo por un grupo de trabajo colaborativo español (UCI-Network) en el que se recopilaron prospectivamente los datos de las historias clínicas electrónicas de los pacientes ingresados en 36 UCI de España y Andorra, por insuficiencia respiratoria aguda debida a una infección por SARS-CoV-2, siguiendo un protocolo estandarizado que protege la confidencialidad del paciente mediante la seudoanonimización de los datos.

En el presente estudio se llevó a cabo un análisis de la cohorte Reg-COVID-19 de pacientes ingresados entre el 12 de marzo y el 1 de septiembre de 2020, habiendo sido registrado en clinicaltrials.com NCT04623177. El protocolo del estudio fue aprobado por un Comité Ético de referencia (Comité Ético de Euskadi, España) y por el Comité Ético de cada hospital participante. Se obtuvo un consentimiento informado verbal de los familiares de los pacientes por parte de los investigadores, en presencia de un testigo independiente en algunos centros. En otros centros se consideró no necesario dicho consentimiento informado por decisión del Comité de Ética.

Población del estudio

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de insuficiencia respiratoria aguda debida a infección por SARS-CoV-2 (confirmada por el estudio de reacción en cadena de la polimerasa en muestras obtenidas a partir de frotis respiratorios) ingresados en la UCI, que recibieron HBPM y se registraron en el registro Reg-COVID-19. El periodo de seguimiento fue el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el alta a la sala COVID del hospital o hasta el fallecimiento. Los criterios de exclusión fueron la ausencia de confirmación de la infección por SARS-CoV-2, la negativa a participar en el estudio, la ausencia de datos clínicos o de laboratorio el primer día de ingreso en la UCI, la existencia de indicaciones de «no reanimación» al ingreso en la UCI y el no cumplimiento de los resultados pre-especificados o no haber sido dado de alta de la UCI en el momento del cierre del estudio.

Recogida de datos, variables y criterios de valoración

Se analizaron los pacientes en 2 grupos según la dosis de HBPM administrada: grupo de profilaxis (menos de 100 UI/kg/24 h) y grupo de tratamiento (150 UI/kg/24 h o más).

El objetivo primario fue evaluar los efectos de la dosis de HBPM en la mortalidad durante la estancia en la UCI. Los objetivos secundarios fueron evaluar los efectos de la dosis de HBPM en la incidencia de eventos tromboticos y hemorrágicos, en la duración de la estancia en la UCI y la ventilación mecánica invasiva, y en los parámetros tromboticos e

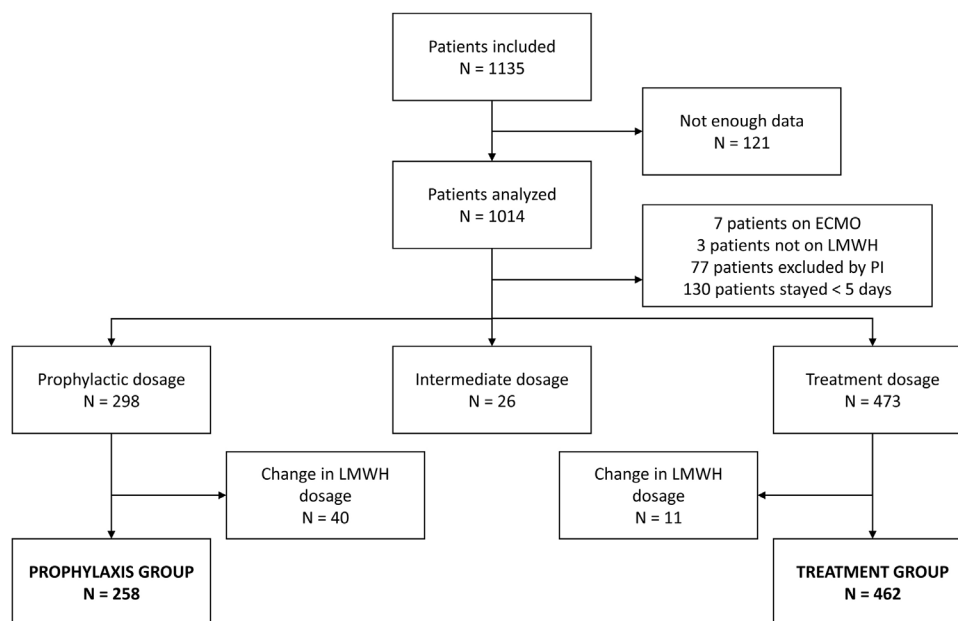


Figura 1 Flujo de pacientes incluidos en los dos grupos analizados en el estudio: grupo de pacientes que recibió dosis profilácticas (258 pacientes) y grupo que recibió dosis de tratamiento (462 pacientes).

inflamatorios (véase el material suplementario 1 para los detalles de los parámetros investigados).

Análisis estadístico

Siguiendo el protocolo del estudio, se incluyó a los pacientes que reunían los criterios de inclusión. Las variables de esta población se describieron empleando, según su naturaleza, porcentajes, medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos. Para comparar la distribución de dichas variables, entre los 2 grupos (bien definidos por el grado de exposición a la HBPM, bien por el desenlace fallecimiento o supervivencia), se emplearon: a) para las variables medidas en escala de intervalo el test de la t de Student o la U de Mann-Whitney, según tuvieran o no distribución normal; b) para variables categóricas, los test Chi-cuadrado o exacto de Fisher, según la frecuencia esperada de sus categorías. En todos los contrastes, la hipótesis alternativa fue de 2 colas y se empleó una $p < 0,05$ como umbral para el rechazo de la hipótesis nula. Los análisis se realizaron con el programa estadístico STATA® versión 16 (StataCorp LLC, Texas, EE. UU.).

Los datos incluidos en el análisis fueron demográficos y clínicos: previos al ingreso en la UCI (edad, IMC, diabetes, eventos tromboticos, tratamiento antiagregante o anticoagulante y fecha de admisión); en las primeras 48 h del ingreso en la UCI (puntuaciones APACHE II y SOFA, relación PaO_2/FiO_2 , ferritina, dímero-D y relación proteína C reactiva [PCR]/linfocitos) y durante la estancia en la UCI (dosis máxima de noradrenalina, número de días con ventilación mecánica, necesidad de técnicas de depuración extrarrenal, niveles máximos de procalcitonina y de creatinina plasmática).

La relación entre las dosis de HBPM (profiláctica frente a tratamiento) y la mortalidad fueron analizados usando técnicas de ponderación por el inverso de la probabilidad de

tratamiento, para construir grupos equivalentes en término de las variables previas y asociables a la decisión del tipo de dosis a emplear. Para ello se ajustó un modelo logístico multivariante con la categoría de dosis como variable dependiente, y como explicativas aquellas variables asociadas a la dosis en los análisis bivariantes. Cada paciente fue al final ponderado por el inverso de la probabilidad de ser incluido en la dosis de tratamiento y en esta población se aplicó un modelo logístico para determinar la asociación entre estrategia de anticoagulación y mortalidad intrahospitalaria.

Resultados

Se analizaron 720 pacientes, 258 pertenecientes al grupo de profilaxis y 462 al de tratamiento (fig. 1). Los datos basales y de evolución en la UCI de los grupos de tromboprofilaxis y anticoagulación se describen en la tabla 1. La mayoría de los datos y el uso de apoyo respiratorio con oxigenoterapia de alto flujo como primera opción al ingreso en la UCI fueron similares entre los grupos. Los requerimientos de ventilación mecánica invasiva, las maniobras de reclutamiento y las sesiones de pronó fueron significativamente más bajas en el grupo de tromboprofilaxis en las primeras 48 h. El uso de bloqueantes neuromusculares, tocilizumab y corticosteroides fue significativamente menor en el grupo de tromboprofilaxis.

Los factores relacionados con la selección precoz de la dosis de HBPM fueron las cifras de PCR, los requerimientos de ventilación mecánica invasiva, y el tratamiento con tocilizumab o corticosteroides (tabla 2).

Se observaron 66 hemorragias (9,2%, 37 menores y 29 mayores) y 69 (9,6%) complicaciones tromboticas. Los eventos hemorrágicos y tromboticos (véase el material suplementario 2) tuvieron una presentación diferente en el tiempo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (fig. 2). Las dosis de HBPM no influyeron en

Tabla 1 Datos demográficos y datos de manejo en la UCI

	Global N = 720	Profilaxis N = 258	Tratamiento N = 462	Valor de p	Mortalidad N = 227	Supervivencia N = 493	Valor de p
Datos de ingreso en la UCI							
Edad (años)	63 [56-71]	63 [55-70]	63,50 [56,00-71,00]	0,196	67 [61-72]	61 [54- 69]	< 0,001
Sexo: mujeres	233 (33)	84 (33)	149 (32)	1,000	85 (38)	148 (30)	0,05
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29 [26-32]	29 [26-32]	29,00 [26,00-32,00]	0,803	28 [26-32]	29 [26-32]	0,834
Tratamiento crónico:							
Antiagregante	69 (10)	30 (12)	39 (8)	0,207	16 (7,0)	44 (8,9)	0,454
Anticoagulante	43 (6)	16 (6)	27 (6)	0,976	40 (17,6)	27 (5,5)	0,511
Combinado	110 (15)	45 (17)	65 (14)	0,272		70 (14,2)	0,283
Días de síntomas hasta la hospitalización	7 [5-9]	7 [5-9]	7 [5-9]	0,658	7 [4-8]	7 [5-9]	0,228
Días de síntomas hasta el ingreso en la UCI	10 [7-13]	9 [7-12]	10 [7-13]	0,547	10 [7-13]	9 [7-13]	0,797
Ingreso en marzo de 2020	574 (80)	203 (79)	371 (80)	0,673	192 (84,6)	382 (77,5)	0,036
Estancia en la UCI (días)	15 [9-20]	15 [8-26]	16 [10-26]	0,292	16 [10-26]	15 [9-26]	0,413
APACHE II	1 [9-17]	12 [8-16]	12 [9-17]	0,775	15 [12-20]	11 [8-16]	< 0,001
SOFA	7 [4-9]	7 [4-8]	7 [4-9]	0,228	8 [6-11]	6 [4-8]	< 0,001
Ratio PaO₂/FiO₂ (%):							
41-100	96 (14)	25 (10,8)	71 (15,9)	0,112	31 (14,6)	65 (13,9)	0,011
100-200	361 (53)	134 (57,8)	227 (50,8)		129 (60,6)	232 (49,8)	
200-486	222 (33)	73 (31,5)	149 (33,3)		53 (24,9)	169 (36,3)	
Laboratorio							
Ferritina (ng/ml)	1.564 [854-3.718]	1.474 [780- 3.732]	1.613 [907-3.655]	0,380	1.706 [1.077-7.124]	1.514 [810-3.151]	0,065
Dímero D (ng/ml)	2.088 [897-7.185]	2.200 [800-6.500]	2.040 [936-7.675]	0,177	3.801 [1.183-14.400]	1.694 [814-5.438]	< 0,001
Proteína C reactiva (mg/l)	29 [13-162]	19,76 [10,41-44,72]	44,75 [16,22-196,00]	< 0,001	36,15 [14,97-190,50]	25,57 [12,97-147,54]	0,017
Recuento linfocitario (× 10 ⁹ /l)	0,7 [0,5-1,08]	0,70 [0,50-1,00]	0,74 [0,50-1,10]	0,388	0,70 [0,48-1,04]	0,74 [0,50-1,10]	0,221
PCR/recuento linfocitario	42,8 [15,86-195,6]	29,45 [13,39-69,36]	66,67 [17,56-254,75]	< 0,001	66,34 [20,52-291,03]	39,40 [15,10-167,74]	0,006
Plaquetas (× 10 ⁹ /l)	272 [204-607]	275 [209-390]	269 [202-434]	0,768	295 [217-1.408]	266 [201-376]	0,003
Interleukina 6 (pg/l)		773 [140-1.732]	276 [102-1.328]	0,076	277 [74-1.246]	353 [154-1.575]	0,239
Lactato deshidrogenasa (IU/l)	477 [383-607]	471 [372-614]	479 [386-603]	0,552	525 [417-683]	456 [363-582]	< 0,001
Procalcitonina (ng/ml)	0,26 [0,12-0,6]	0,28 [0,13-0,67]	0,24 [0,12-0,60]	0,304	0,43 [0,16-1,00]	0,23 [0,11-0,51]	< 0,001
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	95 [61-120]	89,54 [63,61-123,00]	87,01 [60,13-116,50]	0,443	73,05 [48,66-101,69]	94,73 [70,66-126,88]	< 0,001
Soporte extracorpóreo							
Oxigenoterapia alto flujo	28	13 (5,0)	15 (3,2)	0,321	11 (4,8)	17 (3,4)	0,488
Ventilación invasiva:							
< 3 días de ingreso	598 (83)	193 (74,8)	405 (87,7)	< 0,001	214 (94,3)	384 (77,9)	< 0,001
> 2 días de ingreso	24 (3,3)	6 (2,3)	18 (3,9)		8 (3,5)	16 (3,2)	
Maniobras de reclutamiento:							
< 3 días de ingreso	333 (46)	93 (36,0)	240 (51,9)	< 0,001	122 (53,7)	211 (42,8)	0,006
> 2 días de ingreso	84 (12)	27 (10,5)	57 (12,3)		29 (12,8)	55 (11,2)	

Tabla 1 (continuación)

	Global N = 720	Profilaxis N = 258	Tratamiento N = 462	Valor de p	Mortalidad N = 227	Supervivencia N = 493	Valor de p
<i>Sesiones decúbito prono:</i>							
< 3 días de ingreso	402 (56)	119 (46,1)	283 (61,3)	< 0,001	147 (64,8)	255 (51,7)	
> 2 días de ingreso	106 (15)	34 (13,2)	72 (15,6)		49 (21,6)	57 (11,6)	< 0,001
<i>Extracción de CO₂:</i>							
< 3 días de ingreso	1 (0,14)	0 (0,0)	1 (0,2)	0,742	1 (0,4)	0 (0,0)	< 0,001
> 2 días de ingreso	13 (1,8)	5 (1,9)	8 (1,7)		12 (5,3)	1 (0,2)	
<i>Terapia reemplazo renal:</i>							
< 3 días de ingreso	20 (2,8)	6 (2,3)	14 (3,0)	0,559	11 (4,8)	9 (1,8)	< 0,001
> 2 días de ingreso	68 (9,4)	21 (8,1)	47 (10,2)		46 (20,3)	22 (4,5)	
Tratamiento farmacológico							
<i>Relajación neuromuscular:</i>							
< 3 días de ingreso	430 (60)	136 (52,7)	294 (63,6)	< 0,001	169 (74,4)	261 (52,9)	< 0,001
> 2 día de ingreso	71 (9,9)	18 (7,0)	53 (11,5)		32 (14,1)	39 (7,9)	
<i>Lopinavir/ritonavir:</i>							
< 3 días de ingreso	423 (59)	150 (58,1)	273 (59,1)	0,967	125 (55,1)	298 (60,4)	0,087
> 2 días de ingreso	8 (1,1)	3 (1,2)	5 (1,1)		5 (2,2)	3 (0,6)	
<i>Hidroxicloroquina:</i>							
< 3 días de ingreso	615 (85)	212 (82,2)	403 (87,2)	0,109	187 (82,4)	428 (86,8)	0,063
> 2 días de ingreso	18 (2,5)	6 (2,3)	12 (2,6)		10 (4,4)	8 (1,6)	
<i>Remdesivir:</i>							
< 3 días de ingreso	12 (0,02)	6 (2,3)	6 (1,3)	0,179	3 (1,3)	9 (1,8)	0,627
> 2 días de ingreso	9 (1,3)	1 (0,4)	8 (1,7)		4 (1,8)	5 (1,0)	
<i>Interferón:</i>							
< 3 días de ingreso	164 (22,8)	53 (20,5)	111 (24,0)	0,301	67 (29,5)	97 (19,7)	0,005
> 2 días de ingreso	10 (1,4)	2 (0,8)	8 (1,7)		5 (2,2)	5 (1,0)	
<i>Tocilizumab:</i>							
< 3 días de ingreso	280 (38,9)	93 (36,0)	187 (40,5)	0,006	80 (35,2)	200 (40,6)	0,393
> 2 días de ingreso	49 (6,8)	9 (3,5)	40 (8,7)		16 (7,0)	33 (6,7)	
<i>Inmunomoduladores:</i>							
< 3 días de ingreso	382 (53,0)	126 (48,8)	256 (55,4)	0,122	129 (56,8)	253 (51,3)	0,262
> 2 días de ingreso	2 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,4)		0 (0,0)	2 (0,4)	
<i>Azitromicina:</i>							
< 3 días de ingreso	495 (68,8)	181 (70,2)	314 (68,0)	0,630	140 (61,7)	355 (72,0)	0,019
> 2 días de ingreso	38 (5,3)	11 (4,3)	27 (5,8)		16 (7,0)	22 (4,5)	
<i>Corticoesteroides:</i>							
< 3 días de ingreso	419 (58,2)	135 (52,3)	284 (61,5)	0,053	121 (53,3)	298 (60,4)	0,010
> 2 días de ingreso	151 (21)	60 (23,3)	91 (19,7)		63 (27,8)	88 (17,8)	
<i>Tratamiento vasopresor</i>	701 (97,4)	248 (96,1)	453 (98,1)	0,192	224 (98,7)	477 (96,8)	0,213

Los datos se presentan como la mediana [RIQ] para variables continuas y como n (%) para variables dicotómicas.

PCR: proteína C reactiva; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 2 Relación entre riesgo o factores de severidad de COVID-19 y dosis de tromboprofilaxis

Predictores	Odds ratio	IC	Valor de p
Edad	1,01	0,99-1,02	0,226
Varones	0,99	0,70-1,40	0,977
Proteína C reactiva	1,00	1,00-1,01	< 0,001
Ventilación mecánica	2,58	1,63-4,12	< 0,001
Maniobras de reclutamiento	0,84	0,49-1,46	0,521
Sesiones decúbito prono	1,00	0,62-1,64	0,993
Relajación neuromuscular	1,76	0,96-3,37	0,075
Tocilizumab	2,57	1,25-5,85	0,015
Corticoesteroides	0,63	0,42-0,94	0,022

IC: intervalo de confianza.

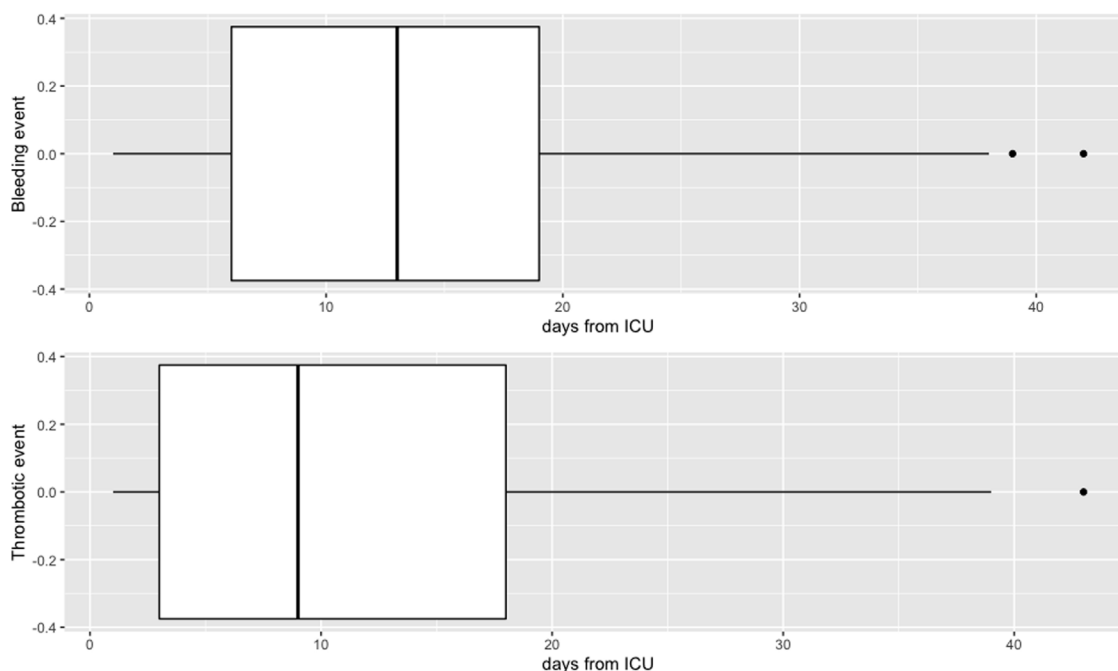


Figura 2 Momento de la presentación de los eventos trombóticos y hemorrágicos en el tiempo.

Tabla 3 Eventos

Eventos	Tromboprofilaxis N = 258	Tratamiento N = 462	Valor de p
Eventos hemorrágicos (%)	25 (9,7)	41 (8,9)	0,819
Hemorragia menor Hemorragia mayor	16 (6,2) 9 (3,5)	21 (4,5) 20 (4,3)	0,55
Eventos trombóticos (%)	20 (7,8)	49 (10,6)	0,265
Mortalidad (%)	65 (25,2)	162 (35,1)	0,008

las complicaciones, presentando una incidencia similar, de eventos hemorrágicos y trombóticos en ambos grupos, aunque la mortalidad fue significativamente menor en el grupo de tromboprofilaxis (tabla 3). En el grupo de tromboprofilaxis murieron 65/258 (25,2%) pacientes y en el grupo de tratamiento 162/462 (35,1%). No obstante, cuando se aplicó el modelo de ponderación de probabilidad inversa se determinó que no hubo efecto de la dosis de HBPM en la mortalidad (OR: 1,14; CI: 0,82-1,59; p 0,429) (fig. 3a). El shock séptico fue la principal causa de mortalidad en ambos

grupos (véase el material suplementario 3). La probabilidad de supervivencia durante la estancia en UCI se muestra en la figura 3b.

Discusión

El estudio describe, mediante la inclusión de más de 1.000 pacientes, la práctica clínica habitual en enfermos críticos COVID-19 ingresados en la UCI en España. Los resultados

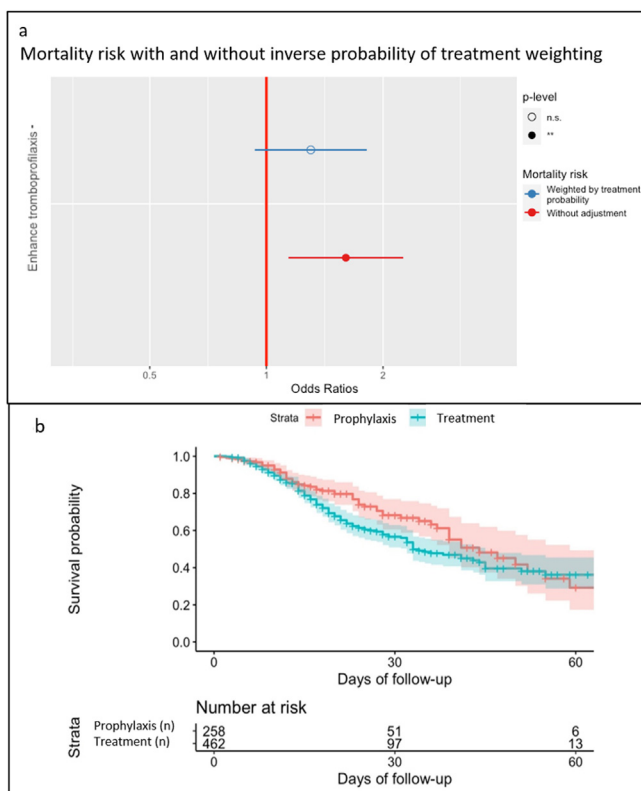


Figura 3 Riesgo de mortalidad en cada uno de los grupos aplicando o sin aplicar el modelo de ponderación de probabilidad inversa (3a). Curva de probabilidad de supervivencia durante la estancia en la UCI (3b).

muestran la ausencia de beneficio o de daño significativo en términos de incidencia acumulada de mortalidad y de complicaciones trombóticas o hemorrágicas al comparar a los pacientes que recibieron una HBPM a dosis terapéuticas frente a los que recibieron dosis profilácticas.

Al ingreso en la UCI, la decisión sobre la dosis de HBPM dependía del médico responsable y del protocolo de cada hospital. De forma sorprendente, algunos parámetros analíticos descritos en los pacientes del COVID-19 como los incrementos de dímero-D o de ferritina, no influyeron en la decisión sobre la dosis de HBPM que se administró. Sin embargo, los niveles séricos de PCR, la relación PCR/linfocitos y la necesidad de iniciar ventilación mecánica o de realizar maniobras de pronación en los 2 primeros días de ingreso en la UCI, el tratamiento previo con tocilizumab o corticoides, sí fueron factores que condicionaron, aparentemente, la elección de la dosis de HBPM.

Diversos ensayos han tratado de definir el protocolo óptimo de anticoagulación en pacientes críticos, comparando dosis de HBPM profilácticas, intermedias o terapéuticas¹³⁻¹⁶, poniendo de manifiesto la incertidumbre existente al respecto. Además, durante la primera oleada de la pandemia, cuando se cumplimentó este registro, las dudas eran todavía mayores. Las directrices existentes no coincidían en recomendar uno u otro protocolo de anticoagulación, variando desde la dosis profiláctica para todos los pacientes hasta la anticoagulación a dosis terapéuticas para aquellos pacientes con alta sospecha de haber

desarrollado un evento trombótico debido al rápido e inesperado aumento de los parámetros analíticos protrombóticos, o bien solo para aquellos en los que se hubiera diagnosticado la trombosis¹⁷⁻²¹.

Nuestro análisis incluyó 720 de los 1.135 pacientes recogidos en el registro UBIKARE, con el objetivo de comparar las 2 estrategias principales para la prevención de eventos trombóticos en pacientes críticos de COVID-19: el 64% de los pacientes recibió una dosis de tratamiento (462/720) y el 36% una dosis profiláctica (258/720). Para disminuir el sesgo y permitir una comparación fiable entre los grupos teniendo en cuenta los factores de confusión, solo se analizaron los pacientes en tratamiento con HBPM y se excluyó de los análisis tanto a los que recibieron dosis intermedias como a aquellos en los que se realizó un cambio en la dosis de HBPM (de profiláctica a terapéutica o viceversa).

Los resultados obtenidos sugieren que la administración sistemática de dosis terapéuticas de HBPM en pacientes ingresados en una UCI, sin diagnóstico confirmado de evento trombótico, no disminuye su incidencia, aunque tampoco influye en la incidencia de eventos hemorrágicos. Por otra parte, si bien en el grupo de pacientes que recibieron una HBPM a dosis terapéuticas se observó una mayor tasa de mortalidad (35 frente al 25% de los pacientes que recibieron la dosis profiláctica), una vez aplicado un modelo de ponderación de probabilidad inversa, no se encontró que la dosis de HBPM tuviera influencia sobre la mortalidad. Este resultado apoyaría una eventual ausencia de beneficio o daño directamente relacionados con la dosis de HBPM.

Estos datos son coincidentes con los comunicados precedentes de ensayos randomizados^{22,23}, que demuestran la ineficacia de la administración de dosis terapéuticas de anticoagulación comparada con dosis profilácticas en pacientes críticos, con el objetivo de disminuir el deterioro multiorgánico y/o la mortalidad. En esta misma línea, otras recomendaciones recientes^{24,25}, también aconsejan no administrar de forma sistemática dosis terapéuticas de anticoagulación. Por último, un metaanálisis²⁶ sugiere igualmente que el aumento de la dosis de HBPM no determinaría ningún beneficio sobre el resultado final.

La confirmación de estos resultados requiere, probablemente, otros estudios, ya que en otros artículos aparecen conclusiones controvertidas. Nadkarni et al.²⁷, en un análisis observacional en el que se compararon 3 ramas con diferentes dosis de anticoagulación (terapéutica, profiláctica o sin anticoagulación), concluyeron que cualquier dosis implica una menor mortalidad y un mejor resultado en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Se encontró una asociación no significativa de la anticoagulación terapéutica con una mejora de estos resultados en comparación con la dosis profiláctica. Meizlish et al.¹⁵, en un análisis de propensión que comparaba la mortalidad intrahospitalaria en pacientes que recibieron dosis de anticoagulación intermedia frente a la profiláctica (datos retrospectivos que incluían una cohorte de 1.624 pacientes hospitalizados tanto en la sala como en la UCI), concluyeron que la dosis intermedia se asociaba a una menor incidencia acumulada de mortalidad. En el estudio de Lavinio et al.¹³, realizado con el objetivo de encontrar la dosis óptima, se concluye que una estrategia basada en la denominada «tromboprofilaxis reforzada», podría disminuir la mortalidad de los pacientes ingresados en una UCI sin aumentar las complicaciones hemorrágicas. En el

registro Reg-COVID-19, de donde se extraen los datos para este trabajo, solo 33 pacientes recibieron dosis intermedias, por lo que no fue posible realizar un análisis comparativo con este grupo.

En el grupo que recibió dosis terapéuticas, no fue mayor la incidencia de eventos hemorrágicos ni menor la de eventos trombóticos. La COVID-19 grave provoca un incremento de las citoquinas proinflamatorias y de un amplio espectro de células como neutrófilos o plaquetas que poseen una importante influencia sobre los leucocitos mononucleares y las células endoteliales, lo que parece que podría determinar una activación «en bucle» de la coagulación. Por otra parte, la hipoxia tendría también un papel importante en la hipercoagulabilidad a través de la activación del endotelio, con una disminución de la trombomodulina y de la proteína S. De este modo, la fisiopatología de la COVID-19, que combina la tromboinflamación, la inmunotrombosis y la endotelio patía, podría cuestionar el papel real de la anticoagulación terapéutica con la excepción de los pacientes con un diagnóstico establecido de TEV.

Las complicaciones trombóticas aparecieron más precozmente que las hemorrágicas (9 [3-18] y 12 [6-19] días, respectivamente), de forma similar a los resultados obtenidos por Godier et al. (9 [3-11] días frente a 17 [14-23] días, respectivamente)²⁸. Aunque no es posible extraer ninguna conclusión definitiva, incluso con la baja tasa de complicaciones hemorrágicas observada en nuestro estudio (4%, 29/720 de complicaciones hemorrágicas mayores), una vez que la inflamación disminuya siguiendo el propio curso de la enfermedad, la reducción de la dosis de HBPM podría disminuir también el riesgo hemorrágico asociado.

La incidencia de complicaciones trombóticas clínicamente significativas encontrados en nuestro registro fue del 9,6% (69/720 pacientes), sin que se observaran diferencias entre los grupos (7,8 frente al 10,6%; $p=0,265$). En los primeros estudios en pacientes COVID-19 en los que se realizó un cribado sistemático de la ETV, se comunicó una tasa más elevada de complicaciones trombóticas, llegando incluso al 70-80%^{29,30} en pacientes críticos, lo que plantea la posibilidad de casos no diagnosticados que podrían haberse perdido en nuestro registro. En el ensayo INSPIRATION¹⁴, en el que se compararon dosis intermedias y estándar de enoxaparina, se notificó una tasa global de TEV del 3,4% (3,3 y 3,5%, respectivamente), lo cual puede hacer pensar que la falta de una búsqueda dirigida de complicaciones trombóticas en el Reg-COVID-19, no debe haber tenido probablemente ninguna influencia sobre el resultado final de las mismas.

Este estudio presenta algunos puntos fuertes. En primer lugar, se trata de un estudio prospectivo y multicéntrico a nivel nacional con más de 1.000 pacientes de 36 UCI proporcionando una descripción detallada de todos los datos recopilados desde el ingreso en la UCI hasta el fallecimiento o el alta de la misma. En segundo lugar, hemos utilizado la herramienta estadística de ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento para disminuir los sesgos al controlar los factores de confusión demográficos, de comorbilidades y de gravedad previamente especificados.

Por otra parte, también es necesario señalar las limitaciones del estudio. Los datos del registro proceden de pacientes de la primera oleada (marzo-mayo de 2020), cuando la enfermedad superó en muchos casos la capacidad de atención médica y no se disponía los conocimientos suficientes

sobre aspectos como la inflamación y su implicación fisiopatológica en el desarrollo de la trombosis. Una limitación evidente es el carácter observacional del estudio, que puede implicar ciertos sesgos. Aunque, como se ha comentado, se ajustaron los posibles factores de confusión, es posible que haya otros que no se hayan tenido en cuenta. Por lo tanto, la principal debilidad de nuestro trabajo es el propio registro, con la pérdida de diversos datos de algunos pacientes. Al tratarse de un registro real, fuera de un ensayo, con muchos hospitales implicados, la decisión sobre la administración de la dosis de HBPM dependió de cada facultativo responsable, de forma individual siguiendo el protocolo local aceptado en cada hospital, que se modificó siguiendo las directrices de las autoridades sanitarias. Por ello, también podríamos encontrar otra limitación en la no diferenciación de resultados entre los hospitales participantes. Finalmente, tampoco había información suficiente sobre la profilaxis o el tratamiento anticoagulante antes del ingreso en la UCI y su posible impacto en dicho ingreso o en los resultados globales del estudio. Sin embargo, creemos que, en el momento de la recogida de datos, la mayoría de los protocolos consideraban más adecuado el tratamiento profiláctico de los pacientes ingresados en las salas de hospitalización.

Por último, al tratarse de un conjunto de datos observacionales y de un análisis retrospectivo, no puede obtenerse de este estudio ninguna relación causa/efecto. Los resultados deben interpretarse como una aproximación a lo que podría ser la estrategia de tromboprofilaxis ideal para los pacientes críticos con COVID-19.

Conclusión

En este estudio prospectivo observacional de pacientes críticos COVID19 ingresados en la UCI, la administración sistemática de una dosis terapéutica de HBPM al compararla con una dosis profiláctica no mostró ningún beneficio o perjuicio. Nuestros datos respaldan que la anticoagulación terapéutica sistematizada no mejora el resultado y que quizás debería reservarse para pacientes con confirmación o con alta sospecha de la existencia una complicación trombótica, adaptándose individualmente en función de la evolución clínica. La dosis de HBPM no influyó en la mortalidad ni en las complicaciones hemorrágicas o trombóticas. Es necesario esperar a las conclusiones definitivas de los ensayos aleatorizados, principalmente en pacientes críticos, para determinar el protocolo óptimo de tromboprofilaxis en cada caso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro especial agradecimiento a todos los pacientes y familiares que han participado en el estudio. Así mismo, agradecemos el indispensable trabajo realizado por todos los investigadores del COVID-19 Spanish ICU Network Group, por lo que agradeceríamos que sus nombres se registraran en PubMed.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.redar.2022.01.014](https://doi.org/10.1016/j.redar.2022.01.014).

Bibliografía

1. Sriram K, Insel PA. Inflammation and thrombosis in covid-19 pathophysiology: Proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev*. 2021;101:545–67, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00035.2020>.
2. Páramo JA. Inflammatory response in relation to COVID-19 and other prothrombotic phenotypes. *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;S1699–258X:30143–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.06.004>.
3. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11.), <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.
4. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2021;18:666–82, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1>.
5. Buja LM, Wolf D, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol*. 2020;48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107233>.
6. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173:268–77, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-2003>.
7. Cattaneo M, Bertinato EM, Bircocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thrombosis and Haemostasis*. Georg Thieme Verlag. 2020;Vol. 120:1230–2, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1712097>.
8. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. NIH. 2020;2019:130.
9. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017;117:437–44, <http://dx.doi.org/10.1160/TH16-08-0620>.
10. Nougier C, Benoit R, Simon M, Desmurs-Clavel H, Marcotte G, Argaud L, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-CoV-2 associated thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2215–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15016>.
11. Blasi A, von Meijenfeldt FA, Adelmeijer J, Calvo A, Ibañez C, Perdomo J, et al. In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2646–53, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15043>.
12. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46:1089–98, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
13. Lavinio A, Ercole A, Battagliani D, Magnoni S, Badenes R, Taccone FS, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: Observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care*. 2021;25:1–10, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03543-3>.
14. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigomhammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality among Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinic. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;325:1620–30, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.4152>.
15. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol*. 2021;96:471–9, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26102>.
16. Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized COVID-19 patients. [Internet] [consultado 15 May 2021]. NHLBI News Statement. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/news/2021/full-dose-bloodthinners-decreased-need-life-support-and-improved-outcome-hospitalized>.
17. Ferrandis R, Llau JV, Quintana M, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, et al. COVID-19: Opening a new paradigm in thromboprophylaxis for critically ill patients? *Crit Care*. 2020;24:4–6, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03052-9>.
18. Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. SEDAR-SEMICYUC consensus on the management of haemostasis disorders in severe COVID-19 patients. *Med Intensiva*. 2020;67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2020.05.007>.
19. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1859–65, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14929>.
20. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2060–3, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14860>.
21. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2950–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
22. ACTIV N. Trial of blood thinners pauses enrollment of critically ill COVID-19 patients. *NIH News Releases*. 2021.
23. Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized COVID-19 patients. *NHLBI News Statement*.
24. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5:872–88, <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003763>.
25. Health. NI of. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2021 [consultado 3 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
26. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159:1182–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005>.
27. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, bleeding,

- mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1815–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041>.
28. Godier A, Clause D, Meslin S, Bazine M, Lang E, Huche F, et al. Major bleeding complications in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis.* 2021:3–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-021-02403-9>.
29. 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. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1743–6, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14869>.
30. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Eche-gut P, Fichet J, Maillet JM, et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw open.* 2020;3:e2010478, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10478>.