



ARTÍCULO ESPECIAL

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



G. Moreno*, R. Carbonell, M. Bodí y A. Rodríguez

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

Recibido el 12 de mayo de 2020; aceptado el 3 de junio de 2020

Disponible en Internet el 17 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Dímero D;
Coagulación intravascular diseminada;
Anticoagulación

Resumen Durante la nueva pandemia causada por SARS-CoV-2 existe poca evidencia con relación a varios aspectos de la enfermedad, como es el caso de la coagulopatía e interpretación de los niveles de dímero D, su asociación con la coagulación intravascular diseminada (CID) y la controversia en cuanto al beneficio de la anticoagulación. Por ello, se ha hecho una revisión sistemática para definir el rol del dímero D en la enfermedad, la prevalencia y valor pronóstico de la CID y la utilidad del tratamiento anticoagulante en dichos pacientes. Se abordó una búsqueda bibliográfica y análisis de la literatura sobre pacientes con COVID-19. Se elaboraron 4 recomendaciones basadas en la opinión de expertos y en el conocimiento científico, según el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). La presente revisión en pacientes con COVID-19 indica la presencia de mayor nivel de dímero D en aquellos con peor pronóstico, que puede haber un sobrediagnóstico de CID en el curso de la enfermedad y que no existe evidencia sobre el beneficio de iniciar tratamiento anticoagulante basándose únicamente en datos aislados de laboratorio.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
D-dimer;
Disseminated intravascular coagulation;
Anticoagulation

Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients

Abstract During the new pandemic caused by SARS-CoV-2, there is short knowledge regarding the management of different disease areas, such as coagulopathy and interpretation of D-dimer levels, its association with disseminated intravascular coagulation (DIC) and controversy about the benefit of anticoagulation. Thus, a systematic review has been performed to

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: murenu77@hotmail.com (G. Moreno).

define the role of D-dimer in the disease, the prevalence of DIC and the usefulness of anti-coagulant treatment in these patients. A literature search was performed to analyze the studies of COVID-19 patients. Four recommendations were drawn based on expert opinion and scientific knowledge, according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach. The present review suggests the presence of higher levels of D-dimer in those with worse prognosis, there may be an overdiagnosis of DIC in the course of the disease and there is no evidence on the benefit of starting anticoagulant treatment based only on isolated laboratory data.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

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

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

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

En el actual manuscrito abordamos una revisión sistemática de la literatura para responder a 4 preguntas de interés clínico en formato PICO (paciente-intervención-comparación-outcome):

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

Material y métodos

Conformación del grupo

El Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Joan XXIII de Tarragona, en abril del 2020, llevó a cabo este proyecto con un grupo de trabajo de 4 investigadores clínicos, con el fin de revisar la evidencia científica y desarrollar recomendaciones de especial interés para la práctica clínica diaria de pacientes con enfermedad COVID-19.

Búsqueda de la literatura biomédica

Las diferentes fuentes de bibliografía las revisaron 2 investigadores de forma independiente. Para la elaboración de estas conclusiones se realizó una búsqueda de artículos publicados desde diciembre de 2019 hasta el 23 de abril de 2020 en las siguientes bases de datos: Medline (PubMed), Cochrane Library y ScienceDirect. Las palabras clave utilizadas de forma individual o combinada para dicha búsqueda fueron «COVID-19», «coronavirus», «dímero D», «coagulación intravascular diseminada» y «anticoagulación».

Tipo de estudios

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

En cuanto a los criterios de exclusión, se excluyeron los estudios que evaluaran población pediátrica, aquellos en idiomas distintos al español o al inglés o realizados en animales.

Extracción de datos y análisis

Se extrajo información de los estudios relacionada con el diseño, periodo de estudio, variables clínicas, análisis estadístico, factores de riesgo y posibles sesgos. Por último,

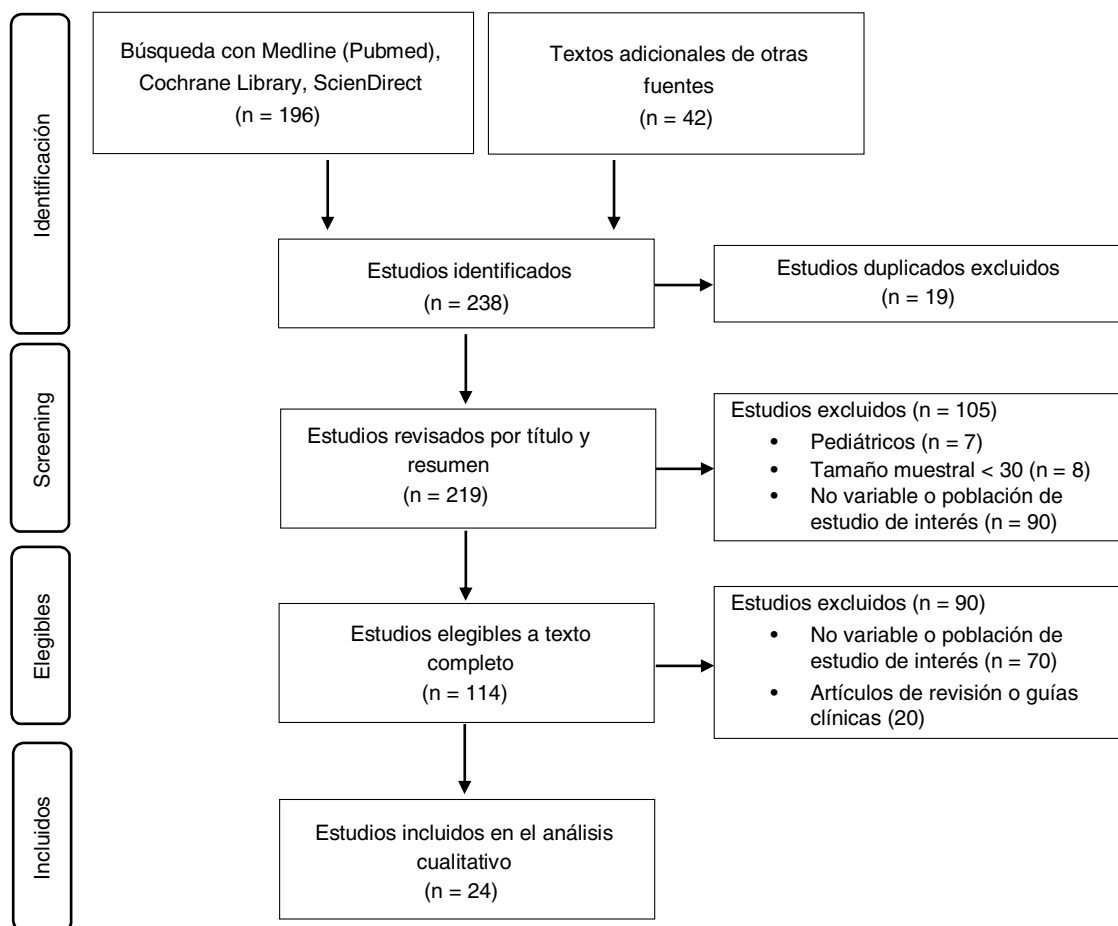


Figura 1 Diagrama de la búsqueda bibliográfica.

todos los artículos fueron revisados por los otros 2 clínicos del grupo, con amplia experiencia en investigación.

Desarrollo de las recomendaciones

Se decidió plantear 4 preguntas en formato PICO con interés clínico para obtener las conclusiones y la calidad de la evidencia se basó en el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*⁹. En caso de desacuerdo, este fue resuelto mediante consenso del grupo.

Resultados

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

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

Conclusión 1: el DD en pacientes con COVID-19 se asocia a mayor gravedad, progresión de la enfermedad, síndrome de

distrés respiratorio agudo (SDRA) y muerte (calidad de la evidencia baja).

Recomendación 1: Se recomienda monitorizar los niveles de dímero D al ingreso y cada 24-48 h como herramienta en la evaluación del pronóstico y de la progresión de la enfermedad (fuerza de la recomendación: débil a favor).

Cada vez es mayor el conocimiento sobre las alteraciones de la coagulación relativamente frecuentes en pacientes con COVID-19, en especial en aquellos casos más graves. La infección por SARS-CoV-2 parece producir un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, ya que se han reportado alteraciones de la coagulación, nivel elevado de DD en gran proporción de pacientes¹⁰ e incremento gradual relacionados con la progresión de la enfermedad¹¹. Todo ello podría ser explicado por la excesiva activación de la cascada de la coagulación y de las plaquetas, con la subsecuente formación de depósitos de fibrina intraalveolares (o microtrombos de fibrina sistémicos). Estos hallazgos son más característicos de pacientes con COVID-19 y SDRA. Esto es debido a la respuesta protrombótica, que intenta prevenir el daño alveolar difuso y evitar el escape del agente infeccioso a la circulación, pero en cambio, puede resultar en la formación de microtrombos pulmonares con efectos perjudiciales en la evolución del paciente¹². No obstante, ciertas discrepancias pueden surgir de las acciones múltiples y a veces opuestas de la trombosis en el endotelio pulmonar después de la sepsis ya que, por un lado, la trombosis pulmonar leve favorece la

reparación del endotelio dañado, mientras que la trombosis grave causa hipoxia y produce daño endotelial pulmonar¹³.

El DD es un producto de degradación de la fibrina que surge de 3 reacciones: la conversión de fibrinógeno a fibrina por la trombina, la reticulación de fibrina por factor XIII activado y por degradación de fibrina por plasmina¹⁴. Esto implica que los niveles dependen tanto de la coagulación como de la activación de la fibrinólisis. El DD tiene una elevada sensibilidad en la presencia de enfermedad tromboembólica, pero su especificidad es pobre, ya que se encuentra elevado en otras situaciones. La sepsis (igual que el SDRA)¹⁵ se caracteriza por una marcada inhibición de la fibrinólisis, por lo que es probable que los niveles de DD en pacientes sépticos no reflejen de forma adecuada el grado de formación de fibrina^{16,17}. De esta manera, se puede proponer que el uso aislado del DD para el diagnóstico de CID podría inducir a error. Asimismo, el DD se ha estudiado con anterioridad y se ha observado una alta prevalencia de valores elevados en casos de neumonía comunitaria¹⁸, sepsis grave o *shock* séptico¹⁹, lo que evidencia, además, su papel como predictor de mortalidad en sepsis²⁰.

Estudios observacionales no ajustados

Con base en la literatura reciente, la incidencia observada de la elevación de DD en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se encuentra en torno al 46,4%, que es mayor incluso en casos con enfermedad grave (59,6%)¹². Diferentes estudios han encontrado un nivel elevado de DD de forma significativa en aquellos pacientes con COVID-19 graves en comparación con aquellos cuyos síntomas fueron más leves²¹ y con los sujetos sanos²² (tabla 1). En este último estudio²² además observaron un incremento gradual del DD con la progresión de la gravedad, lo que indica su posible rol en la progresión de la enfermedad. Estos hallazgos van en línea similar a los encontrados por Huang et al.²³, quienes evidenciaron que el nivel de DD al ingreso en pacientes graves con COVID-19 fue hasta 5 veces superior que el de aquellos que no requerían ingreso en UCI. Sin embargo, hay que resaltar que el número de pacientes en UCI solo fue de 13 y, de ellos, solo 2 requirieron ventilación mecánica invasiva. Otros 2 estudios^{24,25} también observaron nivel de DD al ingreso superior en pacientes de UCI respecto de los no críticos, aunque la mediana de los valores se encontraban dentro de la normalidad del rango de laboratorio y existían limitaciones metodológicas importantes en ambos estudios.

Diversos estudios también han publicado un nivel más elevado de DD en aquellos pacientes fallecidos comparado con el de los supervivientes^{4,26,27}. Sin embargo, hay que resaltar que dichos trabajos están sujetos a sesgo por factores de confusión tras no ajustar los resultados en poblaciones diferentes. Además, en un estudio⁴ casi la mitad de los pacientes seguían ingresados en el momento de la publicación, por lo que los datos finales podrían cambiar significativamente, de ahí que su interpretación deba ser cautelosa. Otros 2 estudios^{28,29} publicaron que un nivel elevado de DD se encuentra más frecuentemente en los pacientes con mayor gravedad y mortalidad. El estudio multicéntrico de Guan et al.²⁸ tiene un número elevado de pacientes. Sin embargo, no se especifica la definición de enfermedad grave. La principal limitación de estos 2 trabajos es que utilizan un *end-point* compuesto con variables de diferente impacto,

con lo que su interpretación debe ser cuidadosa debido a que los 3 eventos finales pueden estar asociados a múltiples factores de confusión, como gravedad al ingreso, comorbilidades o presencia de SDRA.

Estudios observacionales ajustados

Múltiples estudios han incluido un análisis estadístico ajustado por diferentes factores que podrían explicar la asociación de un nivel elevado de DD con peor pronóstico (tabla 2). Gao et al.³⁰ estudiaron la utilidad predictora del DD mediante la *area under the receiver operating characteristics* (AUROC) para diagnóstico de COVID-19 grave en 43 pacientes clasificados en leves o graves. El DD se asoció con mayor gravedad (OR 12,3; IC 95%: 1,71-85,8) con una AUROC para predecir la gravedad de la neumonía por COVID-19 de 0,75. Sin embargo, únicamente incluyeron en el modelo los niveles de DD y de interleucina 6. De similar forma, los niveles de DD > 1 mg/L también se han asociado a mayor gravedad de la enfermedad COVID-19, con un OR de 2,2 (IC 95%: 1,4-3,3)³¹.

Wu et al.³² estudiaron la asociación del DD con el SDRA. En una cohorte de 201 pacientes con COVID-19, identificaron que el nivel inicial de DD fue mayor en aquellos con SDRA que el de los pacientes sin SDRA. Asimismo, tuvieron DD más elevado los pacientes con SDRA fallecidos que los supervivientes. En el análisis bivariado, observaron que el DD se asoció al SDRA (HR 1,03; IC 95%: 1,01-1,04; $p < 0,001$) y a mortalidad en aquellos con SDRA (HR 1,02; IC 95%: 1,01-1,04; $p = 0,002$), pero sin tener en cuenta otros factores de confusión. Cabe destacar que el 41,8% de la población desarrolló SDRA, pero solo uno de cada 4 pacientes ingresó en UCI y solo el 2,5% necesitó ventilación mecánica, lo que refleja, quizá, una población con SDRA diferente a la de nuestras UCI.

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

En resumen, el nivel de DD parece estar asociado con el pronóstico en pacientes con COVID-19. No obstante, dado que la mayoría de los estudios hasta el momento publicados

Tabla 1 Estudios observacionales no ajustados relacionados con el nivel de dímero D y el pronóstico en pacientes con enfermedad COVID-19

Autor	Tipo y periodo de estudio	n	Objetivo	Dímero D y gravedad			
				Pacientes	Hallazgos	Limitaciones	Calidad evidencia
Zheng et al. ²¹	Retrospectivo, unicéntrico 16 de enero-20 de febrero de 2020	99	Descriptivo, comparación de críticos vs. no críticos	Críticos n = 32 vs. no críticos n = 67	DD críticos vs. no críticos: 2,6 ($\pm 3,9$) vs. 0,7 ($\pm 0,7$) $\mu\text{g/ml}$; $p < 0,001$	Posible sesgo de selección (heterogeneidad elevada entre grupos) Posible sesgo por factores de confusión (no realizan ajustes)	Muy baja
Han et al. ²²	Prospectivo, unicéntrico 31 de enero-10 de febrero de 2020	94	Estudio de la coagulación según gravedad	Casos n = 94: Leves n = 49 Graves n = 35 Críticos n = 10 Sujetos sanos controles n = 40	DD mayores en casos vs. controles (10,3 \pm 25,3 vs. 0,2 \pm 0,1 mg/L); $p < 0,001$ Incremento gradual de DD con la progresión de la enfermedad (leves 2,1 \pm 2,1, graves 19,1 \pm 35,4 y críticos 20 \pm 32,3 mg/L)	Sesgo de selección: se desconocen diferencias entre grupos en cuanto a otras variables clínicas	Baja-moderada
Huang et al. ²³	Prospectivo, unicéntrico 16 de diciembre de 2019-2 de enero de 2020	41	Descriptivo, comparación de críticos vs. no críticos	UCI n = 13 vs. no UCI n = 28	Nivel de DD 5 veces mayor en UCI vs. no UCI (2,4 [0,6-14,4] vs. 0,5 mg/L [0,3-0,8]; $p = 0,004$)	Pocos pacientes críticos Sesgo de selección Posible sesgo por factores de confusión (sin análisis multivariado)	Muy baja
Wang et al. ²⁴	Retrospectivo, unicéntrico 1-28 de enero de 2020	138	Descriptivo, comparación de críticos vs. no críticos	UCI n = 36 vs. no UCI n = 102	DD mayor en críticos vs. no críticos (414 [191-1.324] vs. 166 mg/L [101-285]; $p < 0,001$)	Posible sesgo de selección (SDRA (61,4 vs. 4,9%)) Mediana de DD dentro del rango normal Al finalizar periodo de observación, 61,6% (n = 85) ingresados Sesgo por factores de confusión	Muy baja
Zhang et al. ²⁵	Retrospectivo, unicéntrico 2 de enero-10 de febrero de 2020	221	Descriptivo, comparación por gravedad	Graves n = 55 vs. no graves n = 166	DD mayor en graves vs. no graves (443 [211-1.404] vs. 184 mg/L [118-324]; $p < 0,001$)	Sesgo de selección (diferencias en función renal, hepática, miocárdica y SDRA entre grupos) Mediana de DD dentro del rango normal Sesgo por factores de confusión	Muy baja

Tabla 1 (continuación)

Dímero D y gravedad							
Autor	Tipo y periodo de estudio	n	Objetivo	Pacientes	Hallazgos	Limitaciones	Calidad evidencia
Tang et al. ⁴	Retrospectivo, unicéntrico 1 de enero-3 de febrero de 2020	183	Describir características de coagulación, comparación según supervivencia	Vivos n = 162 vs. fallecidos n = 21	DD mayor en fallecidos vs. supervivientes (2,12 [0,77-5,27] vs. 0,6 µg/mL [0,35-1,29]; $p < 0,001$)	Reporta pocas variables clínicas (posible sesgo de selección) Sin datos sobre porcentaje de pacientes críticos El 45,9% de los pacientes seguían ingresados en el momento de la publicación Posible sesgo por factores de confusión	Muy baja
Chen et al. ²⁶	Retrospectivo, unicéntrico 13 de enero-12 de febrero de 2020	274	Descriptivo, comparación de pacientes graves/críticos según supervivencia	Vivos n = 161 vs. fallecidos n = 113	DD mayor en los fallecidos mayores respecto a los que sobrevivieron (4,6 vs. 0,6 µg/mL; $p < 0,05$)	Sesgo de selección (fallecidos 100% por sepsis y SDRA vs. vivos 41 y 52%, respectivamente) Sesgo por factores de confusión (sin análisis multivariado)	Baja
Lodigiani et al. ²⁷	Retrospectivo, unicéntrico 13 de febrero-10 de abril de 2020	388	Describir incidencia de complicación tromboembólica y CID	UCI n = 61 vs. hospitalizados en planta n = 327	DD mayor en fallecidos respecto de supervivientes; DD al día 7-9 fallecidos UCI vs. vivos UCI (7.746 [2.914-12.578] vs. 3.137 ng/ml [1.486-6.571])	Solo 16% de críticos Posible sesgo por factores de confusión, ya que no realiza ajuste	Baja-moderada
Guan et al. ²⁸	Retrospectivo, multicéntrico 11 de diciembre de 2019-29 de enero de 2020	1.099	Comparación de pacientes según gravedad. <i>End-point</i> compuesto (ingreso UCI, VM y muerte)	Graves n = 173 vs. no graves n = 926	Los pacientes con DD $\geq 0,5$ mg/L mayor frecuencia de <i>end-point</i> vs. aquellos con DD $< 0,5$ mg/L (69,4 vs. 44,2%)	No se define enfermedad grave (solo 19% ingresos en UCI) <i>End-point</i> compuesto: requiere cautela en interpretación de datos Posible sesgo por factores de confusión	Baja-moderada
Zhang et al. ²⁹	Retrospectivo, unicéntrico 16 de enero-25 de febrero de 2020	95	Comparación de pacientes según gravedad. <i>End-point</i> compuesto (ingreso en UCI, necesidad de VM y muerte)	Graves n = 32 vs. no graves n = 63	Los pacientes con DD > 1 mg/L mayor frecuencia de <i>end-point</i> vs. aquellos con DD ≤ 1 mg/L (71,9 vs. 3,2%)	Sesgo de selección (no se reportan datos sobre comorbilidades, <i>scores</i> de gravedad ni presencia de SDRA) <i>End-point</i> compuesto: requiere cautela en interpretación de datos	Baja

CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; UCI: unidad cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

Tabla 2 Estudios observacionales ajustados relacionados con los niveles de dímero D como predictor independiente en pacientes con enfermedad COVID-19

Autor	Tipo y periodo de estudio	n	Objetivo	Pacientes	Hallazgos	Limitaciones	Calidad de la evidencia
Gao et al. ³⁰	Retrospectivo, unicéntrico 23 enero-2 de febrero de 2020	43	Utilidad predictiva de gravedad de diferentes variables de laboratorio (DD)	Leves n = 28 y graves n = 15	DD más elevado en casos graves respecto de leves (0,49 vs. 0,21 µg/L; p = 0,007). AUROC del DD para predecir la gravedad por COVID-19 de 0,75 (S 86,7% y E 82,1%; p = 0,005) DD se asoció con la gravedad (OR 12,3; 1,7-85,8; p = 0,012).	Pequeño tamaño muestral No específica criterios de gravedad No hay datos de ventilación mecánica, presencia de fallo orgánico ni otras variables relacionadas con la gravedad	Muy baja
Li et al. ³¹	Retrospectivo, unicéntrico 26 de enero-5 de febrero de 2020	548	Factores de riesgo de gravedad y mortalidad	No Graves n = 279 (50,9%) vs Graves n = 269 (49,1%) De los graves, críticos n = 46 (recibieron VM)	DD > 1 mg/L más frecuente en graves respecto de no graves (56,4 vs. 31,1%; p < 0,001) DD > 1 mg/L se asoció con la gravedad de la enfermedad con un OR 2,2 (1,4-3,3)	Sesgo de selección Posible sesgo por factores de confusión (modelo multivariado solo ajustado por edad, hipertensión y LDH)	Baja-moderada
Wu et al. ³²	Retrospectivo, unicéntrico 25 de diciembre de 2019-26 de enero de 2020	201	Factores de riesgo asociados a SDRA y muerte	SDRA n = 84 vs. No SDRA n = 117. SDRA vivos n = 40 vs. SDRA fallecidos n = 44	Nivel inicial de DD mayor en SDRA respecto a no SDRA (1,16 [0,46-5,37] vs. 0,52 µg/ml [0,33-0,93]) DD mayor en SDRA fallecidos vs. SDRA vivos (3,95 [1,15-10,96] vs. 0,49 µg/ml [0,31-1,18]) DD se asoció al SDRA (HR 1,03; 1,01-1,04; p < 0,001) En SDRA, DD se asoció a mortalidad (HR 1,02; 1,01-1,04; p = 0,002)	Posible sesgo de selección Posible sesgo por factores de confusión (solo análisis bivariado)	Moderada

Tabla 2 (continuación)

Autor	Tipo y periodo de estudio	n	Objetivo	Pacientes	Hallazgos	Limitaciones	Calidad de la evidencia
Zhou et al. ⁶	Retrospectivo, multicéntrico 29 de diciembre de 2019-31 de enero de 2020	191	Factores riesgo de mortalidad hospitalaria	Vivos n = 137 vs. fallecidos n = 54 Sólo 32 pacientes con ventilación mecánica	Nivel mayor de DD al ingreso en los que fallecieron respecto de supervivientes (5,2 [1,5-21,1] vs. 0,60 µg/ml [0,3-1,0]; p < 0,001) Pacientes en VM con mortalidad 97% El DD > 1,0 µg/ml (OR 18,4; 2,6-128,5; p = 0,003) AUROC DD para mortalidad 0,89 (S 92,3% y E 83,3%)	Posible sesgo de atricción (76,5% de los pacientes excluidos) Posible sesgo por factores de confusión (modelo multivariado con solo 5 variables en función de la tendencia de publicaciones)	Baja
Zhang et al. ³³	Retrospectivo, unicéntrico 12 de enero-5 de marzo de 2020	343	Utilidad predictiva del DD para mortalidad hospitalaria	Hospitalizados DD ≥ 2 µg/ml n = 67 vs. < 2 µg/ml n = 267	DD asociado a mortalidad ajustada (HR 22,4; 2,86-175,7)	Posible sesgo de selección Mortalidad baja Regresión de Cox no ajustada completamente	Baja-moderada
Chen et al. ³⁴	Retrospectivo, multicéntrico Diciembre de 2019-31 de enero de 2020	1.590	Factores de riesgo de mortalidad	Vivos n = 1540 vs. fallecidos n = 50 al final del periodo de estudio	DD alterado en el 87% de los fallecidos y mayor que supervivientes Análisis multivariado sin incluir DD (posible no asociación con mortalidad)	Posible sesgo de clasificación de comorbilidades Tasa mortalidad muy baja (3,1%) Pacientes aún ingresados al final de estudio, clasificados como vivos	Baja
Wang et al. ³⁵	Retrospectivo, unicéntrico 1 de enero-6 de febrero de 2020	339	Factores pronósticos en ancianos con COVID-19	Críticos n = 80 (23,6%), Graves n = 159 (46,9%) Moderados n = 100 (29,5%)	DD más elevado en fallecidos respecto de vivos (4,38 [1,32-17,1] vs. 1,08 mg/L [0,52-2,05]) Análisis multivariado: DD no se asocia a mayor mortalidad	Más de la mitad de pacientes (54%) aún ingresados al final del periodo de seguimiento, catalogados como supervivientes	Baja-moderada
Yao et al. ³⁶	Retrospectivo, unicéntrico 30 de enero-11 de febrero de 2020	108	Factores de riesgo a gravedad y mortalidad	Graves n = 25 (23,1%) No graves n = 83 (76,9%)	DD más elevado en graves fallecidos vs. graves vivos vs. no graves (15,89 [2,75-81,59] vs. 2,16 [0,98-2,67] vs. 1,28 µg/mL [0,61-2,69]; p < 0,001) Predictores de gravedad: linfopenia y SOFA Predictor de mortalidad: SOFA	Posible sesgo de selección Posible sesgo por factores de confusión (modelo multivariado solo con 2 variables por tener número bajo de eventos, n = 12)	Baja

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; AUROC: *area under the receiver operating characteristics*; DD: dímero D; E: especificidad; HR: *hazard ratio*; LDH: lactato deshidrogenasa; OR: *odds ratio*; S: sensibilidad; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; UCI: unidad cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

Tabla 3 Criterios diagnósticos para coagulación intravascular diseminada de la ISHT

VARIABLES	Rango	ISTH score (CID ≥5)
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	<50	2
	50-100	1
	>100	0
PDF/DD	Aumento fuerte	3
	Aumento moderado	2
	No aumentado	0
TP ratio (segundos)	≥ 6	2
	3-6	1
	≤ 3	0
Fibrinógeno (g/ml)	≤ 100	1
	>100	0

CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; PDF: productos de degradación del fibrinógeno; TP: tiempo de protrombina.

fueron realizados en China y con población muy heterogénea en cuanto a la gravedad, con posible sesgo de selección y factores de confusión, se requiere mayor evidencia científica para confirmar dicha asociación.

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

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

Recomendación 2: Se recomienda vigilancia diaria de los parámetros de coagulación y desarrollo de clínica trombótica o hemorrágica asociada para un diagnóstico precoz de CID de acuerdo con los criterios de la ISTH (fuerza de la recomendación: débil a favor).

De acuerdo con el Comité Científico y de Estandarización de la ISTH, la CID se define como un síndrome adquirido en el que ocurre una activación intravascular de los sistemas de coagulación de manera sistémica, caracterizada por fenómenos trombóticos o hemorrágicos, junto con alteraciones características en valores de laboratorio, que se acompaña de desarrollo de disfunción orgánica como expresión de la activación de la coagulación³⁷ (tabla 3). La CID ha demostrado ser un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis grave y *shock séptico*³⁸.

Algunos estudios difieren en cuanto a la prevalencia de CID y su asociación con el pronóstico de la COVID-19 (tabla 4). Tang et al.⁴ observan que una gran proporción de pacientes fallecidos cumplían los criterios internacionales de CID según la ISTH (el 71,4% frente al 0,6% de los supervivientes). Se trata de un estudio con bajo nivel de evidencia, ya que el análisis se efectuó cuando una gran proporción de pacientes continuaban ingresados, sin reportar datos sobre la existencia de fallo multiorgánico, sepsis, SDRA ni clínica asociada de CID (trombosis o hemorragia). Por otro lado, Lodigiani et al.²⁷ en su análisis objetivaron una incidencia de CID según los criterios de la ISTH mucho menor (2,2%), con mortalidad del 88% de los casos (n = 7).

Otros trabajos^{26,34,39} han reportado incidencias entre el 6,4 y el 22%, aunque sin determinar el criterio que aplican para su diagnóstico. En cambio, Guan et al.²⁸, en su estudio con 1.099 pacientes, 173 con enfermedad grave, solo reportaron un caso de CID (incidencia del 0,1%), sin tampoco definir los criterios empleados para su diagnóstico. Algunos de estos trabajos^{4,26,39} coinciden en reportar mayor incidencia de CID en aquellos pacientes que fallecieron, pero sin ajustar por factores de confusión.

Es posible, por tanto, que exista un sobrediagnóstico de CID, puesto que en la mayoría de las publicaciones se describe la alteración de parámetros aislados de laboratorio como evidencia de coagulopatía asociada a la enfermedad, sin llegar a cumplir estrictamente el diagnóstico de CID. Lippi et al.⁴⁰ han publicado un metaanálisis de 9 estudios sobre 1.779 pacientes con COVID-19, 399 de ellos (22,4%) con enfermedad grave. El análisis reveló que el recuento de plaquetas fue significativamente menor en pacientes más graves y menor aún en aquellos que fallecieron. En los 4 estudios (n = 1.427) que mostraron datos sobre la tasa de trombocitopenia, esta se asoció con un riesgo 5 veces mayor de COVID-19 grave (OR 5,1; IC 95%: 1,8-14,6), sin hacer referencia a otros datos sugestivos de CID. En referencia a los tiempos de coagulación, Huang et al.²³ encontraron tiempos de protrombina más elevados en pacientes críticos. Sin embargo, en otros 2 trabajos^{22,24} observaron niveles mayores de DD y fibrinógeno en los pacientes más graves, pero sin evidenciar alteraciones en los tiempos de coagulación. También se han analizado las anomalías de la coagulación a través de pruebas tradicionales y perfiles de tromboelastometría en un grupo de 22 casos ingresados en UCI por COVID-19 comparados con controles sanos⁵. Los casos mostraron niveles de fibrinógeno y DD significativamente más altos en comparación con los controles ($p < 0,0001$). Además, se observaron perfiles de tromboelastometría con hipercoagulabilidad, como lo refleja el menor tiempo de formación de coágulos y la mayor firmeza máxima del coágulo ($p < 0,001$). Con ello, concluyen que los pacientes con COVID-19 con hiperfibrinogenemia (que resulta en una mayor formación de fibrina y polimerización que puede predisponer a la trombosis) presentan una hipercoagulabilidad grave, en lugar de una coagulopatía de consumo, como es la CID.

Tabla 4 Estudios relacionados con la incidencia de CID y su asociación con el pronóstico en la enfermedad COVID-19

Autor	Tipo y periodo de estudio	n	Objetivo	Pacientes	Hallazgos	Limitaciones	Calidad de evidencia
Tang et al. ⁴	Retrospectivo, unicéntrico 1 de enero-3 de febrero de 2020	183	Describir características de coagulación, comparación según supervivencia	Vivos n = 162 vs. fallecidos n = 21	Mayor incidencia de CID en fallecidos respecto de supervivientes (71,4 vs. 0,6%; $p < 0.05$). Diagnóstico de CID por criterios ISTH	Reporta pocas variables clínicas (posible sesgo de selección) No datos sobre porcentaje de pacientes críticos El 45,9% de pacientes seguían ingresados en el momento de la publicación Sesgo por factores de confusión (no se realiza ajuste)	Muy baja
Lodigiani et al. ²⁷	Retrospectivo, unicéntrico 13 de febrero-10 de abril de 2020	388	Describir la incidencia de complicación tromboembólica y de CID	UCI n = 61 vs Hospitalizados en planta n = 327	Incidencia global de CID: 2,2% (n = 8) Mortalidad de CID: 88% (n = 7) Diagnóstico de CID por criterios ISTH	Solo 16% pacientes críticos 50% de pacientes con CID tienen cáncer Posible sesgo por factores de confusión (no se realiza ajuste)	BAJA
Tao Chen et al. ²⁶	Retrospectivo, unicéntrico 13 de enero-28 de febrero de 2020	274	Descriptivo, comparación de pacientes según supervivencia	Vivos n = 161 vs. fallecidos n = 113	Incidencia global de CID: 8% Mayor incidencia de CID en fallecidos respecto de supervivientes (17 vs. 1%; $p < 0,05$)	No determinan criterio diagnóstico de CID Heterogeneidad elevada entre grupo (sesgo de selección) Sin análisis multivariado (posible sesgo por factores de confusión)	Muy baja
Chen et al. ³⁴	Retrospectivo, multicéntrico Diciembre de 2019-31 de enero de 2020	1.590	Factores de riesgo de mortalidad	Vivos n = 1540 vs. fallecidos n = 50 al final del periodo de estudio	Incidencia global de CID: 22%	No determina criterio diagnóstico de CID No aporta datos sobre incidencia de CID en fallecidos vs. supervivientes	Muy baja
Deng et al. ³⁹	Retrospectivo multicéntrico 1 de enero-21 de febrero de 2020	225	Descripción y comparación de características clínicas según supervivencia	Fallecidos n = 109 vs. recuperados n = 116	Incidencia global de CID: 6,4%. (100% de los fallecidos) Mayor en fallecidos que en supervivientes (6,4 vs. 0%)	No determina criterio diagnóstico de CID Elevada mortalidad global (casi 50%) Posible sesgo por factores de confusión (no se realiza ajuste, cuando muestra que los fallecidos tenían más edad, comorbilidades y complicaciones)	BAJA
Guan et al. ²⁸	Retrospectivo, multicéntrico 11 de diciembre de 2019-29 de enero de 2020	1.099	Comparación de pacientes según gravedad. <i>End-point</i> compuesto (ingreso UCI, VM y muerte)	Graves n = 173 vs. no graves n = 926	Incidencia global de CID: 0,1%	No determina criterio diagnóstico de CID No se define enfermedad grave (solo 19% de ingresos en UCI)	Muy baja

CID: coagulación intravascular diseminada; ISTH: *Society on Thrombosis and Haemostasis*; UCI: unidad cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

Asimismo, como afirma la Sociedad Americana de Hematología⁴¹, a diferencia del patrón que se observa en la CID clásica por sepsis bacteriana o traumatismo, la coagulopatía observada en pacientes con COVID-19 se caracteriza por elevación de fibrinógeno y DD, lo que se correlaciona con un aumento paralelo en los marcadores de inflamación, alargamiento del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina activada, y la trombocitopenia, si aparece, suele ser leve o moderada. Además, tanto en la sepsis como en el SDRA también se encuentra un aumento de la actividad procoagulante con microtrombosis vasculares pulmonares (inmunotrombosis) y un descenso de la actividad fibrinolítica, que contribuye a la formación de fibrina debido a disfunción endotelial tras la respuesta proinflamatoria excesiva a la infección vírica. Estos microtrombos pulmonares de fibrina se han encontrado tanto en presencia como en ausencia de CID¹⁵. Por lo tanto, es posible que los hallazgos de laboratorio de los pacientes con COVID-19, como el aumento de productos de degradación del fibrinógeno/DD, no siempre se deban atribuir a CID.

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

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

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

Recomendación 3: No se puede recomendar el tratamiento anticoagulante empírico en pacientes con COVID-19 en función del nivel de DD. Solo debería administrarse en el contexto de un ensayo clínico controlado (fuerza de la recomendación: fuerte en contra).

En la coagulopatía, independientemente de su causa, el tratamiento de la afección subyacente es primordial. En el caso de la infección de COVID-19, dada la ausencia de un tratamiento específico que haya demostrado beneficio³, el tratamiento de soporte es el único que en la actualidad puede mejorar el curso de la enfermedad. En la bibliografía reciente se halla que la COVID-19 puede predisponer al desarrollo de complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas, debido a la inflamación excesiva, la hipoxia, la inmovilización y el posible desarrollo de CID. Klok et al.⁷ reportaron en una serie de 184 pacientes críticos con

neumonía por SARS-CoV-2 una incidencia acumulada del 31%, incluyendo tromboembolia venosa y trombosis arterial.

Se ha descrito que la trombosis microvascular está implicada en la insuficiencia respiratoria hipoxémica en algunos pacientes con COVID-19. Los estudios de autopsia hasta la fecha son limitados, pero algunos indican trombosis microvascular en la circulación pulmonar^{43,44}. En consecuencia, se ha contemplado el posible beneficio de administrar anticoagulación terapéutica para el tratamiento de pacientes críticos graves con nivel alto de DD o parámetros de coagulación anormales (coagulopatía o CID)^{8,45}. Un claro ejemplo de ello son las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)⁴⁶, que incluyen valorar la anticoagulación en pacientes con DD elevado (>2.000 ng/ml). De forma similar, el Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología⁴⁷ ha elaborado un consenso basado en la opinión de los autores o en series con pocos casos de pacientes, en el que recomienda tratamiento anticoagulante en aquellos casos de COVID-19 grave con riesgo tromboembólico elevado, definido entre otros como nivel elevado de DD o parámetros proinflamatorios elevados.

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

De acuerdo con la mayoría de las publicaciones hasta la fecha⁵⁰, no existe indicación para la anticoagulación empírica a dosis plenas en pacientes con enfermedad COVID-19, a menos que se haya documentado trombosis clínica o tromboembolia⁵¹ o exista otra indicación clásica para su uso (válvula protésica mecánica, fibrilación auricular, etc.). De hecho, hasta la fecha no existe evidencia publicada que justifique el aumento de dosis de heparina en el caso de pacientes con COVID-19 grave, por lo que solo debería utilizarse en el contexto de un ensayo clínico controlado. De otra forma se consideraría mala práctica clínica. En efecto, los nuevos tratamientos deben estudiarse

en ensayos aleatorizados controlados para comprender realmente tanto sus beneficios como sus riesgos⁵². Muchas de las hipótesis fallidas en investigación clínica de los últimos 30 años han resurgido con la esperanza de proporcionar nuevos tratamientos para COVID-19. Mantener los principios de la medicina basada en la evidencia en la atención de pacientes críticos, como si se demostró en ensayos aleatorizados multicéntricos, mejorará los resultados de estos pacientes con COVID-19 grave.

De forma similar, muchos protocolos institucionales, incluidos los de la Sociedad Española de Hematología⁵³, han optado por administrar tromboprolifaxis de intensidad intermedia (es decir, la dosis diaria habitual de heparina de bajo peso molecular profiláctica 2 veces al día), y ha propuesto su uso en aquellos casos con riesgo elevado de trombosis⁷, aun sin evidencia científica que lo apoye. De hecho, tanto la Organización Mundial de la Salud⁵⁴ como distintas sociedades⁵⁰ continúan recomendando dosis habituales de tromboprolifaxis farmacológica.

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

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

Conclusión 4: no existe evidencia que justifique el uso de anticoagulación en la CID asociada a COVID-19 (calidad de la evidencia: ninguna).

Recomendación: No se puede recomendar la administración de tratamiento anticoagulante en pacientes con CID asociada a COVID-19, excepto en casos con fenómenos trombóticos evidenciados (fuerza de la recomendación: débil en contra).

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

(fenómenos isquémicos documentados o púrpura *fulminans*), en estos pacientes solo deberíamos administrar tromboprolifaxis⁵⁰.

Conclusiones

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

Autoría/colaboración

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

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

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

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

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

Bibliografía

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Ginebra: World Health Organization; 2020 [consultado 18 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19>.

2. Culp WC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-91, 14. Ginebra: World Health Organization; 2020. p. e01218 [consultado 18 Abr 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200420-sitrep-91-covid-19.pdf?sfvrsn=fcf0670b_4. A A Pract. 2020.
3. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Estados Unidos: Infectious Diseases Society of America; 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa478>.
4. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–7, <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
5. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020;4–6, <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
7. Klok FA, Kruijff MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
8. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:727–32, <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>.
9. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2015;47:48–55, <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>.
10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;10022:1–8, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
11. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020, <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
12. Gianni D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1 MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>.
13. Evans CE, Zhao YY. Impact of thrombosis on pulmonary endothelial injury and repair following sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017;312:L441–51, <https://doi.org/10.1152/ajplung.00441.2016>.
14. Semeraro F, Ammollo CT, Caironi P, Masson S, Latini R, Panigada M, et al. Low D-dimer levels in sepsis: Good or bad? *Thromb Res.* 2019;174:13–5, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.12.003>.
15. Ferrer R, Navas A, Adda M, Artigas A. Papel de la coagulación en la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda. Paralelismo con la sepsis. *Med Intensiva.* 2008;32:304–11, [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(08\)70958-6](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(08)70958-6).
16. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res.* 2012;129:290–5, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.10.013>.
17. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38–44, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>.
18. Milbrandt EB, Reade MC, Lee M, Shook SL, Angus DC, Kong L, et al. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med.* 2009;15:438–45, <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00091>.
19. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodríguez Á, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2011;345:219–25, <https://doi.org/10.1056/NEJM200103083441001>.
20. Schwameis M, Steiner MM, Schoergenhofer C, Lagler H, Buchtele N, Jilma-Stohlawetz P, et al. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: A prospective controlled cohort study. *Eur J Intern Med.* 2015;26:782–6, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.024>.
21. Zheng Y, Xu H, Yang M, Zeng Y, Chen H, Liu R, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J Clin Virol.* 2020;127:104366, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104366>.
22. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020, <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323:1061–9, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
25. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020;127:104364, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>.
26. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020;368, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
27. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
28. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;1–13, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
29. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A retrospective analysis. *Respir Res.* 2020;21:1–10, <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01338-8>.
30. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;0–1, <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>.
31. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
32. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;1–10, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
33. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality

- in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020:0–3, <https://doi.org/10.1111/JTH.14859>.
34. Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest.* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>.
 35. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020;11:20, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>.
 36. Qingchun Y, Peng W, Xingguang W, Guoqiang Q, Mei M, Xiwen T, et al. Retrospective study of risk factors for severe SARS-Cov-2 infections in hospitalized adult patients. *Polish Arch Intern Med.* 2020, <https://doi.org/10.20452/pamw.15312>.
 37. Wada H, Gabazza EC, Asakura H, Koike K, Okamoto K, Maruyama I, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): Diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and of the Japanese ministry of health and welfare for overt DIC. *Am J Hematol.* 2003;74:17–22, <https://doi.org/10.1002/ajh.10377>.
 38. Singh B, Hanson AC, Alhurani R, Wang S, Herasevich V, Cartin-Ceba R, et al. Trends in the incidence and outcomes of disseminated intravascular coagulation in critically ill patients (2004-2010): A population-based study. *Chest.* 2013;143:1235–42, <https://doi.org/10.1378/chest.12-2112>.
 39. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan China: A retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2020:2019, <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>.
 40. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–8, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
 41. American Society of Hematology. COVID-19 and coagulopathy: Frequently asked questions. Estados Unidos: American Society of Hematology; 2020 [consultado 20 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>.
 42. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013;11:761–7, <https://doi.org/10.1111/jth.1215>.
 43. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020, <https://doi.org/10.1111/jth.41484>.
 44. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020:1–13, <https://doi.org/10.1016/j.trsl.04.007.2020>.
 45. Jing-Chun S, Gang W, Wei Z, Yang Z, Wei-Qin L, Zhou Z. People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine CS on T and H Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res.* 2020;7:19, <https://doi.org/10.1186/s40779-020-7-7.0024>.
 46. Sanz M, Hernández-Tejedor A, García AE, Rivera JJ, de Molina Ortiz FJ, Camps AS, et al. Recomendaciones de «hacer» y «no hacer» en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por coronavirus causante de COVID-19 de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.001>.
 47. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Española Cardiol.* 2020, <https://doi.org/doi:10.1016/j.recesp.04.006>.
 48. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020, <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
 49. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1989–94, <https://doi.org/10.1111/jth.81457>.
 50. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
 51. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018;2:3257–91, <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>.
 52. Rice TW, Janz DR. In defense of evidence-based medicine for the treatment of COVID-19 ARDS. *Ann Am Thorac Soc.* 2020, 0:AnnalsATS. 202004-325IP. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-325IP>.
 53. SETH. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Madrid: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; 2020 [consultado 22 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>.
 54. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Ginebra: WHO. 2020;2019:12 [consultado 11 Abr 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
 55. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e195S–226S, <https://doi.org/10.1378/chest.11-2296>.
 56. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020:1–4, <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
 57. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: A consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost.* 2020, <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710019>.
 58. Kalpathi R, Kiss JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura heparin-induced thrombocytopenia, and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Clin.* 2020;36:77–357, <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.006>.