

# COVID-19 y los trastornos de coagulación

José Ricardo Montenegro Chaves<sup>1</sup>

1. Especialista en Hematología. Clínica Americana, San José, Costa Rica.

\*Correspondencia: [dr.ricardomontenegro@gmail.com](mailto:dr.ricardomontenegro@gmail.com)

Fecha de recepción: 1-4-24

Fecha de aceptación: 25-6-24

## Resumen

La comunidad científica ha reconocido los tromboembolismos venosos como una complicación severa asociada a la COVID-19, observándose un riesgo significativamente mayor en pacientes infectados en comparación con aquellos inmunizados con vacunas adenovirales. Se han delineado diversos mecanismos subyacentes a la trombosis inducida por COVID-19, lo que posibilita la implementación de intervenciones y estrategias de trombopprofilaxis. Resulta fundamental establecer la eficacia de diferentes anticoagulantes y sus dosis óptimas para maximizar los beneficios en la población afectada. No obstante, la efectividad de la anticoagulación terapéutica tiende a disminuir en las etapas avanzadas de la enfermedad, donde el daño tisular por trombosis puede volverse irreversible. Asimismo, el riesgo de hemorragia se incrementa, y la administración de anticoagulantes en dosis intermedias no parece proporcionar beneficios significativos ni en pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos ni en otros contextos clínicos.

**Palabras clave:** COVID-19, tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda, anticoagulantes, vacunas

## Abstract

The scientific community has recognized venous thromboembolism (VTE) as a severe complication associated with COVID-19, with a significantly higher risk observed in infected patients compared to those vaccinated with adenoviral vaccines. Various underlying mechanisms of CO-

VID-19-induced thrombosis have been outlined, enabling the implementation of interventions and prophylactic strategies. It is crucial to establish the efficacy of different anticoagulants and their optimal doses to maximize benefits for the affected population. However, the effectiveness of therapeutic anticoagulation tends to decrease in the advanced stages of the disease, where thrombotic tissue damage may become irreversible. Additionally, the risk of hemorrhage increases, and the administration of anticoagulants at intermediate doses does not appear to provide significant benefits in critically ill patients in intensive care units or in other clinical contexts.

**Keywords:** COVID-19, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, anticoagulants, vaccines

## Introducción

Las tasas mundiales de mortalidad adulta aumentaron notablemente durante la pandemia de COVID-19 en 2020 y 2021, revirtiendo las tendencias decrecientes anteriores, mientras que las tasas de mortalidad infantil continuaron disminuyendo, aunque más lentamente que en años anteriores.(1) Si bien la pandemia de COVID-19 generó un impacto significativo en diversos indicadores demográficos durante su primer bienio, cabe destacar que el progreso general en materia de salud mundial durante los 72 años evaluados ha sido notable, evidenciando mejoras considerables en la tasa de mortalidad y la esperanza de vida.(2) Además, observamos una desaceleración del crecimiento de la población mundial desde 2017, a pesar de un creci-

miento constante o creciente en los países de bajos ingresos, combinado con un cambio global continuo de las estructuras de edad de la población hacia edades más avanzadas.(3)

Es probable que estos cambios demográficos presenten desafíos futuros para los sistemas de salud, las economías y las sociedades. Los cambios en la mortalidad y las expectativas de vida, en todo el mundo, provocará que los investigadores, formuladores de políticas, profesionales de la salud y otras partes interesadas clave comprendan y aborden mejor los profundos cambios que se han producido en el panorama sanitario mundial después de los dos primeros años de la pandemia de COVID-19 y durante más tiempo.

## El SARS-CoV2 es diferente a todos los virus respiratorios

La enfermedad por (COVID-19), provocada por el virus SARS-CoV-2, ha puesto de manifiesto la complejidad del sistema inmunológico y su papel crucial en la defensa del organismo contra patógenos invasores.(4) La respuesta inmune primaria es una respuesta positiva que conduce a la eliminación viral en la mayoría de los casos. Sin embargo, en algunos individuos, la respuesta inmune secundaria se descontrola, dando lugar a una reacción inflamatoria excesiva conocida como tormenta de citocinas. Esta desregulación inmunológica puede ocasionar graves daños tisulares, disfunción orgánica múltiple, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) e incluso la muerte. Esta respuesta exagerada se conoce como tormenta de citocinas para la que aún no existe un único tratamiento específico ni eficaz.(5)

La coagulopatía asociada a COVID parece afectar todas las facetas de la hemostasia, incluida la hemostasia primaria, la hemostasia secundaria y la fibrinólisis. Más allá de los hallazgos de laboratorio, posteriormente se describieron informes de embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP). Una serie de casos describió una mayor incidencia de EP del 20,6 % en comparación con los controles históricos de pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) del 6,1 %.(6)

Tras varios informes publicados sobre tromboembolismos venosos (TEV), se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de 27 estudios, con un total de 3342 pacientes con COVID-19, que informaron una incidencia combinada del 16,5 % para EP y del 14,8 % para TVP; La EP fue más común entre los pacientes ingresados en la UCI en comparación con los que no (24,7% frente a 10,5%).(7)

Estos hallazgos generaron conciencia sobre la complicación del TEV en COVID-19 y priorizaron la necesidad de estrategias de anticoagulación efectivas.(8)

## Fisiopatología del TEV

El TEV ocurre cuando se cumplen los componentes de la tríada de Virchow y activa la cascada de coagulación. La tríada de Virchow incluye lesión endotelial, hipercoagulabilidad y estasis venosa. (9) La expresión del factor tisular a través de la lesión endotelial activará la cascada de coagulación a través de la vía extrínseca y, posteriormente, la vía intrínseca, que convergen para activar la vía común que conduce a la generación de trombina, que se encarga de convertir el fibrinógeno en fibrina.(10)

La expresión del factor tisular a través de una lesión endotelial activará la cascada de coagulación a través de la vía extrínseca y, posteriormente, la vía intrínseca, que convergen para activar la vía común que conduce a la generación de trombina.(11) La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que favorece la estabilización del coágulo. Además, el proceso inflamatorio aumenta la expresión de los receptores P2Y12 y posteriormente la agregación plaquetaria.(12)

Las plaquetas activadas proporcionan una superficie para que los mediadores de la cascada de la coagulación se unan y protejan a las proteínas de la coagulación de la inactivación. Las plaquetas activadas atraerán y se unirán a los neutrófilos, que producen trampas extracelulares de neutrófilos (NET), una estructura similar a una red que consta de ácido desoxirribonucleico, histonas y gránulos de neutrófilos.(13)

La agregación plaquetaria se ve favorecida por las histonas y, a medida que el trombo venoso comienza a formarse, los glóbulos rojos (GR) también se unirán a esta estructura de plaquetas, neutrófilos NET. Los trombos venosos consisten en fibrina, glóbulos rojos, plaquetas y neutrófilos, que pueden continuar propagándose en el contexto de una lesión o infección en un ambiente rodeado de citocinas inflamatorias.

En el contexto de COVID-19, se postulan varios mecanismos para el desarrollo de TEV. Un componente de la tríada de Virchow que está influenciado por COVID-19 es la lesión endotelial mediada por la entrada de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) del SARS-CoV-2 a través de su proteína de pico.(14) ACE2 es un componente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), este sistema tiene el potencial de contribuir a la formación de coágulos a través de varios mecanismos.(15)

La ACE2 se une al receptor AngII tipo I (AT1), que media efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y prooxidantes. La liberación del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) se estimula a través de AngII, que inhibe el activador del plasminógeno tisular (tPA) y el activador del plasminógeno uroquinasa (uPA). El aumento de la producción de PAI-1 cambia el equilibrio entre PAI-1 y tPA/uPA hacia un estado hipofibrinolítico, previniendo la degradación de los coágulos.(16)

Más allá del SRAA, la disminución de la saturación de oxígeno, que suele estar presente en una infección por COVID, puede afectar la formación de trombos a través de factores de transcripción inducibles por hipoxia que conducen a un estado protrombótico.(17)

Las respuestas del huésped contra las infecciones virales están mediadas por los interferones tipo 1 (IFN), IFN $\alpha$  e IFN $\beta$ . Se ha demostrado que el SARS-CoV-1 inhibe la producción de estos tipos de IFN y se postula que el SARS-CoV-2 funciona de manera similar, lo que provoca una respuesta de tipo 1 retrasada y persistente. Esta respuesta desregulada del IFN conduce al reclutamiento de macrófagos y neutrófilos, que producen citocinas proinflamatorias, como lo demuestran los niveles elevados de IL-1 $\beta$ , IL-6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Este estado hiperinflamatorio contribuirá al desarrollo de trombos.(18)

Además, los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 grave que requieren ingreso en la UCI y asistencia respiratoria corren el riesgo de estasis venosa debido a la inmovilización por parálisis, lo que aumenta aún más el riesgo de trombosis.(19)

Los autoanticuerpos dirigidos contra fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos, incluido el anticoagulante lúpico, anticuerpos contra la cardiolipina y anticuerpos contra las proteínas de unión a cardiolipina fosfatidilserina/protrombina (Factor 2) y glicoproteína  $\beta$ -2 I (32GPI), se identifican comúnmente en la COVID-19 pacientes afectados por coagulopatías, pero con poca frecuencia en casos leves.(20,21)

Estos anticuerpos también están presentes de forma transitoria en muchos pacientes con COVID-19 que no desarrollan coagulopatías, lo que pone en duda esta asociación.(22)

## Recomendaciones

Mediante la difusión eficiente de literatura que describe el curso clínico de la COVID-19 y sus secuelas, la comunidad científica pudo identificar los TEV como una complicación

grave de la COVID-19. El riesgo de TEV es mayor en pacientes con COVID-19 que en individuos vacunados con vacunas adenovirales.(23)

Los hallazgos de estudios respaldan que la anticoagulación terapéutica con HBPM o UFH se asocia con mejores resultados en pacientes hospitalizados no críticos con COVID-19, particularmente aquellos pacientes con niveles elevados de dímero D. Los pacientes críticamente enfermos no parecen beneficiarse de la anticoagulación terapéutica y pueden experimentar un mayor riesgo de hemorragia en comparación con los pacientes que reciben dosis profilácticas de anticoagulación.(25,26)

El efecto beneficioso de la anticoagulación terapéutica parece disminuir en las etapas más avanzadas de la enfermedad, ya que el daño causado por la trombosis, particularmente la trombosis microvascular y la inflamación pulmonar marcada, pueden ser irreversibles en el momento del inicio de la heparina terapéutica.(27)

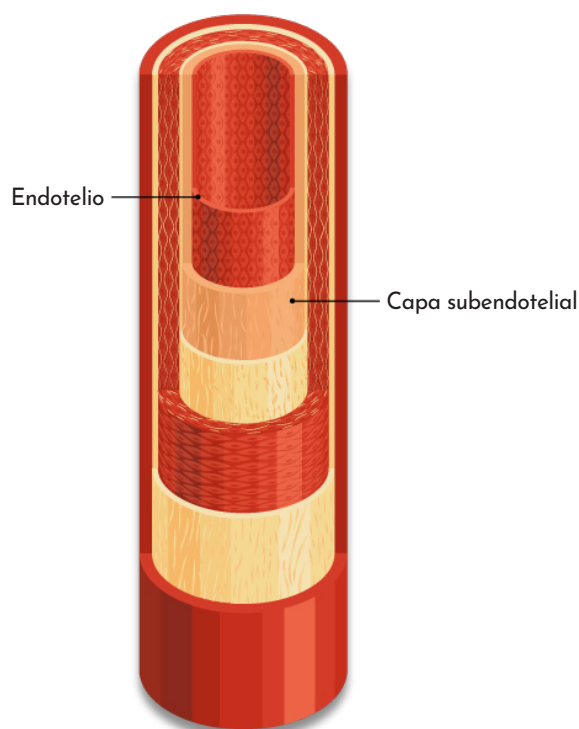
El uso de anticoagulación con ACOD puede ser útil en pacientes durante un mes después del alta, pero otro ensayo clínico en curso definirá mejor su uso en esta población de pacientes (NCT04650087). Debido a la tasa muy baja de complicaciones trombóticas en pacientes que no necesitan hospitalización por COVID-19, la terapia antiplaquetaria y antitrombótica hasta ahora no ha mostrado ningún beneficio.(29)

Al determinar si se debe iniciar o no la anticoagulación en pacientes positivos para COVID-19, es esencial considerar la gravedad de la enfermedad a medida que avanza la enfermedad, las comorbilidades, las interacciones medicamentosas y cualquier valor de laboratorio pertinente que pueda ayudar a sopesar la situación.(30) Sin embargo, los pacientes con COVID-19 y una indicación clara de anticoagulación (p. ej., fibrilación auricular, EP, etc.) deben recibir anticoagulación completa en ausencia de contraindicaciones, independientemente del estadio de la enfermedad en el que se encuentren.(8)

## Patogenia de lesión vascular e hipercoagulabilidad

### Efectos sobre el endotelio

El nuevo betacoronavirus causa la COVID-19, que probablemente se originó en murciélagos tras mutaciones de ganancia de función dentro del dominio de unión al receptor y la adquisición de un sitio de escisión de furina proteasa.(31)



**Figura 1.** Endotelio vascular

Además, la investigación sugiere que el SARS-CoV-2 posee la capacidad de infectar pericitos y células perivasculares. Estas células residen en la superficie aluminar de los microvasos, incrustadas dentro de la membrana basal. Este fenómeno parece ser más frecuente en el tejido pulmonar y alveolar, aunque también se han documentado casos en asas capilares glomerulares, capilares del intestino delgado y cardiomiocitos.(33)

En el endotelio, las uniones comunicantes proporcionan un portal de comunicación directa entre las células endoteliales y los pericitos para promover la señalización autocrina y paracrina y mantener la integridad vascular. Los pericitos son conocidos por sus importantes funciones en la homeostasis vascular y la regulación del proceso inflamatorio. Por lo tanto, las anomalías o la degeneración dentro de los pericitos pueden causar lesiones tisulares que pueden provocar daño a los órganos.(34)

La abundante expresión de los receptores ACE2 en las células endoteliales aumenta su vulnerabilidad a la unión del SARS-CoV-2, la fusión de membranas y la entrada viral, lo que provoca infección y la consiguiente lesión vascular, disfunción y endotelitis.(16)

### Endotelitis

La endotelitis es una respuesta inmune dentro del endotelio de los vasos sanguíneos, en la que se inflaman. Varios informes de pacientes que murieron por COVID-19 mostraron una acumulación de células inflamatorias e inclusiones

virales mediante análisis histológico y microscopía electrónica. Además, en muestras de tejido quirúrgico y de autopsia, hubo endotelitis linfocítica difusa y cuerpos apoptóticos.(35) Es de destacar que, en las células endoteliales, la apoptosis se desencadena mediante la unión a la superficie celular y la posterior señalización de la vía apoptótica. El tropismo del SARS-CoV-2 por los receptores ACE2, junto con la estrecha yuxtaposición anatómica de los neumocitos tipo II con el sistema vascular pulmonar.(14)

### Efectos sobre las plaquetas

Las plaquetas representan la interacción entre la hemostasia y el sistema inmunológico. Las plaquetas desempeñan un papel en la protección o promoción de una respuesta inmunomediada a diferentes tipos de patógenos.(36)

Las plaquetas pueden unirse a diferentes microbios, incluidos patógenos virales, a través de interacciones directas o indirectas. Esta interacción patógeno-plaquetas puede desencadenar la liberación de gránulos, con la posterior activación plaquetaria, promoción de la interacción plaquetas-leucocitos y reclutamiento e infiltración tisular necesarios para la eliminación del patógeno.(37)

La mayoría de los pacientes con síntomas leves a moderados de COVID-19 pueden tener plaquetas normales o aumentadas.(38)

### Efectos sobre la coagulación y sistema fibrinolítico

Las anomalías de la coagulación predominantes en pacientes con COVID-19 sugieren un estado de hipercoagulabilidad, que se ha denominado tromboinflamación o anomalías hemostáticas asociadas a COVID-19 (CAHA, del inglés COVID-19-associated hemostatic abnormalities).(22)

La observación más constante entre los pacientes con COVID-19, particularmente aquellos con enfermedad grave, es la elevación del dímero-D. El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina; su presencia en la circulación indica la degradación de los polímeros de fibrina por la plasmina y puede correlacionarse con la carga de trombos. Sin embargo, no especifica los sitios de formación del trombo.(38)

Utilizando tromboelastografía de sangre total, los autores identificaron características de hipercoagulabilidad, como una disminución en el tiempo hasta la formación de fibrina, una disminución en el tiempo hasta la formación de coágulos y un aumento en la fuerza del coágulo. Mediante análisis de tromboelastografía, otros autores encontraron una lisis baja a los 30 minutos, lo que sugiere un cierre de la fibrinólisis.(39)

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia ha propuesto evaluar diferentes parámetros para el pronto reconocimiento de la coagulopatía en pacientes con COVID-19. Estos parámetros, en orden decreciente de importancia, son el dímero-D, el tiempo de protrombina, el recuento de plaquetas y el fibrinógeno. El uso de estos parámetros puede ayudar a decidir qué pacientes requieren ingreso hospitalario y vigilancia estrecha, así como tratamiento antitrombótico específico. Los autores sugieren que parámetros como el dímero D elevado de 3 a 4 veces, tiempo de protrombina prolongado, recuento de plaquetas  $<100 \times 10^9 /L$  y fibrinógeno  $<2,0 g/L$  se deben considerar para el ingreso hospitalario incluso en ausencia de otras condiciones.(40)

El uso de anticoagulación con Acción Anticoagulante directa (ACOD) puede ser útil en pacientes durante un mes después del alta, pero otro ensayo clínico en curso definirá mejor su uso en esta población de pacientes (NCT04650087). Debido a la tasa muy baja de complicaciones trombóticas en pacientes que no necesitan.(29)

## Conclusiones

Mediante la difusión eficiente de literatura que describe el curso clínico de la COVID-19 y sus secuelas, la comunidad

científica pudo identificar los TEV como una complicación grave de la COVID-19. El riesgo de TEV es mayor en pacientes con COVID-19 que en personas vacunadas con vacunas adenovirales. No es lo mismo con las vacunas ARNm.

Se han postulado varios mecanismos para la trombosis inducida por COVID-19 y cada vía presenta una oportunidad para intervenir y reducir el riesgo de formación de coágulos. Una vez que se destacó la necesidad de la tromboprolifaxis, se volvió esencial determinar qué agentes están mejor indicados y en qué dosis, y qué pacientes se beneficiarán más del uso de estos anticoagulantes.

El efecto beneficioso de la anticoagulación terapéutica parece disminuir en las etapas más avanzadas de la enfermedad, ya que el daño causado por la trombosis, particularmente la trombosis microvascular y la inflamación pulmonar marcada, pueden ser irreversibles en el momento del inicio de la heparina terapéutica. Mientras tanto, el riesgo de hemorragia tiende a aumentar, en parte debido a la hiperinflamación, la alteración endotelial, la activación plaquetaria y la coagulopatía. El uso de anticoagulación en dosis intermedias no parece ser beneficioso ni en pacientes que están en la UCI ni en pacientes que no están en la UCI.

## Referencias

1. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. el 1 de enero de 2023;613(7942):130-7.
2. Schumacher AE, Kyu HH, Aali A, Abbafati C, Abbas J, Abasgholizadeh R, et al. Global age-sex-specific mortality, life expectancy, and population estimates in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1950-2021, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024;403(10440):1989-2056.
3. Vollset SE, Goren E, Yuan CW, Cao J, Smith AE, Hsiao T, et al. Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. el 17 de octubre de 2020;396(10258):1285-306.
4. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezano-García P, Reyes-Bueno JA, Petersen NC, Aguilar-Castillo MJ, et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología*. 2020;35(4):245-51.
5. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clinical and experimental rheumatology*. 2020;38(2):337-42.
6. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19. *Circulation*. el 14 de julio de 2020;142(2):184-6.
7. Alonso-Beato R, Lago-Rodríguez MO, López-Rubio M, Gómez-Tórtola A, García-Fernández-Bravo I, Oblitas CM, et al. Riesgo de recurrencia de la trombosis en pacientes con tromboembolia venosa asociada a COVID-19 ya cirugía. *Revista clinica espanola*. 2023;223(5):255-61.
8. Rizk JG, Gupta A, Lazo Jr JG, Sardar P, Henry BM, Lavie CJ, et al. To anticoagulate or not to anticoagulate in COVID-19: lessons after 2 years. *En Thieme Medical Publishers, Inc.; 2023*. p. 062-72.
9. Akinbo DB, Ajayi OI. Thrombotic Pathogenesis and Laboratory Diagnosis in Cancer Patients, An Update. *Int J Gen Med*. el 22 de enero de 2023;16:259-72.
10. Pilard M, Ollivier EL, Gourdou-Latyszenok V, Couturaud F, Lemarié CA. Endothelial cell phenotype, a major determinant of venous thrombo-inflammation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:864735.
11. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014;58(5):515-23.
12. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. el 1 de octubre de 2017;11(4):319-27.

- 
13. Wienkamp AK, Erpenbeck L, Rossaint J. Platelets in the NETWORKS interweaving inflammation and thrombosis. *Front Immunol.* el 1 de agosto de 2022;13:953129.
  14. Giordo R, Paliogiannis P, Mangoni AA, Pintus G. SARS-CoV-2 and endothelial cell interaction in COVID-19: molecular perspectives. *Vasc Biol.* el 12 de enero de 2021;3(1):R15-23.
  15. Pérez PC, Fernández LM, García-Cosío MD, Delgado JF. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas. *Revista Española de Cardiología Suplementos.* 2020;20:27-32.
  16. Pastrian-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *International journal of odontostomatology.* diciembre de 2020;14(4):501-7.
  17. Sutanto H, Soegiarto G. Risk of Thrombosis during and after a SARS-CoV-2 Infection: Pathogenesis, Diagnostic Approach, and Management. *Hematol Rep.* el 3 de abril de 2023;15(2):225-43.
  18. Kim YM, Shin EC. Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection. *Experimental & Molecular Medicine.* el 1 de mayo de 2021;53(5):750-60.
  19. Gonzalez-Fajardo JA, Ansuategui M, Romero C, Comanges A, Gómez-Arbeláez D, Ibarra G, et al. Mortalidad de los pacientes covid-19 con complicaciones tromboticas. *Med Clin (Barc).* el 12 de febrero de 2021;156(3):112-7.
  20. Bustamante JG, Goyal A, Rout P, Singhal M. Antiphospholipid Syndrome. En: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430980/>
  21. Root-Bernstein R, Huber J, Ziehl A. Complementary Sets of Autoantibodies Induced by SARS-CoV-2, Adenovirus and Bacterial Antigens Cross-React with Human Blood Protein Antigens in COVID-19 Coagulopathies. *Int J Mol Sci.* el 29 de septiembre de 2022;23(19):11500.
  22. Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, Gamba N, Garay Fernández M. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2022;22(1):44-54.
  23. Rabaan AA, Bakhrebah MA, Mutair AA, Alhumaid S, Al-Jishi JM, AlSihati J, et al. Systematic Review on Pathophysiological Complications in Severe COVID-19 among the Non-Vaccinated and Vaccinated Population. *Vaccines.* 2022;10(7).
  24. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro) Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res.* el 31 de julio de 2020;127(4):571-87.
  25. Ferrandis R, Escontrela B, Ferrando C, Hernández M, Herrera J, Hidalgo F, et al. Eficacia de la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes críticos con COVID-19: estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* marzo de 2023;70(3):129-39.
  26. Rahi MS, Parekh J, Pednekar P, Mudgal M, Jindal V, Gunasekaran K. Role of Therapeutic Anticoagulation in COVID-19: The Current Situation. *Hematol Rep.* el 5 de junio de 2023;15(2):358-69.
  27. Jamil Z, Khan AA, Khalid S, Asghar M, Muhammad K, Waheed Y. Beneficial Effects of Anticoagulants on the Clinical Outcomes of COVID-19 Patients. *Antibiotics.* 2021;10(11).
  28. Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends Endocrinol Metab.* junio de 2023;34(6):321-44.
  29. Wang TY, Wahed AS, Morris A, Kreuziger LB, Quigley JG, Lamas GA, et al. Effect of Thromboprophylaxis on Clinical Outcomes After COVID-19 Hospitalization. *Ann Intern Med.* el 18 de abril de 2023;176(4):515-23.
  30. Martínez-Murillo C, Vargas-Ruiz ÁG, Martínez-Murillo C, Vargas-Ruiz ÁG. Coagulopatía, tratamiento anticoagulante en COVID-19 y trombosis posvacunación. *Gaceta médica de México.* 2021;157:579-89.
  31. Cassari L, Pavan A, Zoia G, Chinellato M, Zeni E, Grinzato A, et al. SARS-CoV-2 S Mutations: A Lesson from the Viral World to Understand How Human Furin Works. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(5).
  32. Strobelt R, Adler J, Shaul Y. The Transmembrane Protease Serine 2 (TMPRSS2) Non-Protease Domains Regulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike-Mediated Virus Entry. *Viruses.* 2023;15(10).
  33. Stüdle C, Nishihara H, Wischnewski S, Kulsvehagen L, Perriot S, Ishikawa H, et al. SARS-CoV-2 infects epithelial cells of the blood-cerebrospinal fluid barrier rather than endothelial cells or pericytes of the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS.* el 24 de octubre de 2023;20:76.
  34. Kumar A, Narayan RK, Prasoon P, Kumari C, Kaur G, Kumar S, et al. Mecanismos del COVID-19 en el cuerpo humano: Lo que sabemos hasta ahora. *Kompass Neumología.* el 24 de enero de 2022;4(1):3-20.
  35. Nappi F, Avtaar Singh SS. Endothelial Dysfunction in SARS-CoV-2 Infection. *Biomedicines.* el 11 de marzo de 2022;10(3):654.
  36. López Farré A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Revista Española de Cardiología.* 2013;13:2-7.
  37. Portier I, Campbell RA. Role of platelets in detection and regulation of infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* enero de 2021;41(1):70-8.
  38. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *Journal of the American Heart Association.* el 2 de febrero de 2021;10(3):e019650.
  39. Sehgal T, Aggarwal M, Baitha U, Gupta G, Prakash B, Gupta A, et al. Thromboelastography determined dynamics of blood coagulation and its correlation with complications and outcomes in patients with coronavirus disease 2019. *Res Pract Thromb Haemost.* el 15 de enero de 2022;6(1):e12645.
  40. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *The Lancet Oncology.* 2022;23(7):e334-47.
-