

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA



TÍTULO

“Análisis comparativo de terapias anticoagulantes usadas como trombo-profilaxis y el manejo de condiciones trombóticas en adultos enfermos de COVID-19 y su implementación en la atención médica brindada en instituciones de salud costarricense”

Nombre de los sustentantes:

Marco Marín González.

William Monge Briceño.

Tutor:

Dr. Esteban Rosales Montero

Año 2022

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

Tabla de contenido:

<i>CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN</i>	8
1.1 Introducción	9
1.2 Planteamiento del problema	11
1.3 Objetivos	12
1.3.1 Objetivos General	12
1.3.2 Objetivos Específicos	12
1.4 Justificación	13
1.5 Antecedentes	15
1.5.1 Antecedentes históricos e internacionales:	16
1.5.2 Antecedentes nacionales:	18
<i>CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO</i>	22
Fisiopatología	23
Diagnóstico y tratamiento de tromboembolismo pulmonar como una de las principales complicaciones trombóticas por COVID-19	24
Datos de laboratorio	27
Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19	28
Fase vascular	28
Hemostasia primaria	28
Hemostasia secundaria	29
Regulación antitrombótica	29
Fibrinólisis	30
Respuesta inmune a infección por COVID-19	30
Infección por el Sars-CoV-2	30
Forma en el sistema inmune actúa frente al Sars-CoV-2	31
Evidencias de alteraciones coagulo paticas en pacientes con COVID-19	32
Trombosis y embolia pulmonar	32
Trombosis en corazón	32
Trombosis en cerebro	33
Trombosis venosa profunda	33
	2

Trombosis arterial	33
Trombosis en embarazo	33
Susplicia clínica y prevención de TVP en SARS-CoV-2	34
Trombo-profilaxis hospitalaria en pacientes con COVID-19 que no tienen sospecha de enfermedad venosa:	38
Factores de riesgo:	39
Hipercoagulabilidad adquirida:	47
Contraindicaciones:	64
Complicaciones trombóticas:	65
Consideraciones coagulopaticas:	70
Abordaje:	71
Terapia antitrombótica y seguimiento	73
COVID-19 marcadores de lesión miocárdica y enfermedad trombótica	79
Papel de anticoagulación terapéutica empírica sin diagnóstico de TEV	79
Enfermedad crítica con SARS-CoV-2 y manejo de agentes antitrombóticos	83
Consideraciones antitrombóticas para pacientes con coagulación intravascular diseminada DIC	84
Manejo de sangrado	85
Síndrome inflamatorio multisistémico:	85
<i>CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO</i>	<i>89</i>
3.1 Enfoque de la investigación:	90
3.2 Tipo de investigación:	90
3.3 Fuentes de información:	90
3.4 Población y Muestra:	91
3. 5 Criterios de búsqueda	91
3.6 y 3.7 Criterio de inclusión y exclusión:	93
3.8 Clasificación de la información según el nivel de evidencia.	94
3.9 Variables de la investigación (cuadro de operacionalización)	95
3.10 Descripción de procedimiento de recolección y Unidad de análisis:	97
<i>CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS</i>	<i>98</i>

<i>CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</i>	<i>118</i>
<i>CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	<i>131</i>

Lista de tablas:

Tabla 1. Concepto porcentual de los principales signos y síntomas presentes en la enfermedad trombótica.	26
Tabla 2. Parámetros hematológicos asociados a coagulopatía por COVID-19.	36
Tabla 3. Dosis e interacciones de los anticoagulantes.	38
Tabla 4. Escala de PADUA para calcular el riesgo de evento trombótico venoso en pacientes clínicos.	41
Tabla 5. Escala de IMPROVE para calcular el riesgo de sangrado durante la trombo-profilaxis farmacológica.	42
Tabla 6. Herramienta de evaluación de factores de riesgo de tromboembolismo de Caprini.	45
Tabla 7. Factores de riesgo comunes de tromboembolismo por gravedad de riesgo. ..	50
Tabla 8. Factores de riesgo para padecer tromboembolismo pulmonar.	51
Tabla 9. Síntomas y signos clínicos para sospechar tromboembolismo pulmonar.	54
Tabla 10. Puntaje clínico de Wells.	55
Tabla 11. Puntaje clínico de Geneva.	56
Tabla 12. Factores extrínsecos que influyen en el riesgo de tromboembolismo.	59
Tabla 13. Factores intrínsecos que influyen en el riesgo de tromboembolismo.	60
Tabla 14. Escala de IMPROVE para calcular el riesgo de sangrado durante la trombo-profilaxis farmacológica.	64
Tabla 15. Anticoagulantes orales directos.	72
Tabla 16. Clasificación de los regímenes anticoagulantes por intensidad.	73
Tabla 17. Resumen de eventos trombóticos y tromboembólicos durante los brotes virales.	76
Tabla 18. Análisis de pacientes hospitalizados por COVID-19 que requieren tromboprofilaxis.	80
Tabla 19. Criterios MIS-C y PIMS-TS.	85
Tabla 20. Mecanismo patogénico de algunos fármacos que inducen trombosis.	103
Tabla 21. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer.	106

Tabla 22. Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa.....	108
Tabla 23. Mecanismos patogénicos de los distintos factores de riesgo de tromboembolismo venoso.....	111
Tabla 24. Dosis e interacciones de Rivaroxabán.	114
Tabla 25. Dosis e interacciones de Apixabán.	115
Tabla 26. Dosis e interacciones de Dabigatrán.....	117
Tabla 27. Dosis Terapéutica de las diferentes heparinas según su ficha técnica.	121
Tabla 28. Recomendaciones dosificación de enoxaparina para trombo-profilaxis en pacientes con COVID-19 según FR, TFG y peso.	123
Tabla 29. Recomendaciones para prevención de formación de trombos y anticoagulación al egreso hospitalario.	125
Tabla 30. Manejo de fármacos antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales.	127

Lista de figuras:

Figura 1. Manejo de pacientes embarazadas con sospecha de tromboembolismo pulmonar.....	58
Figura 2. Valoración de sospecha de tromboembolismo pulmonar con un paciente de bajo riesgo según escala de Wells y Geneva.	60
Figura 3. Valoración de sospecha de tromboembolismo pulmonar con un paciente de moderado riesgo según escala de Wells y Geneva.	62
Figura 4. Valoración de sospecha de tromboembolismo pulmonar con un paciente de alto riesgo según escala de Wells y Geneva.	63
Figura 5. Etiopatogenia de la trombosis venosa.....	101

CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

En los últimos años la humanidad se ha visto golpeada por un acontecimiento sin precedentes, el cuál sin aviso alguno vino a cambiar la manera de vivir e interactuar de las personas en todos los campos de relación social desde el simple hecho de hacer las compras para el hogar, hasta la manera en que se labora y el campo de la medicina no se ha quedado atrás ya que de manera radical ha evolucionado la forma de atención al paciente, tanto que hasta se han elaborado protocolos muy estructurados para poder realizar de manera más efectiva el cuidado del paciente.

La pandemia ocasionada por el virus SARS-COV2 y que provoca a la infección por el COVID-19 vino a convertirse en un reto para el personal de la salud en general, ya que las características particulares del virus como lo son su alta transmisibilidad y sus signos y síntomas particulares pusieron a prueba la forma en que se combatía esta nueva patología.

Muchos países investigaron la forma en que podían tratar de mejor manera de manejar la sindromia ocasionada por este virus ya que dentro de sus principales síntomas se encuentran, la falta de aire, la tos, debilidad muscular, entre otras que se comentarán más adelante, pero el problema principal se da cuando el paciente se complica y necesita ser internado en un centro hospitalario.

Dentro de las múltiples complicaciones que puede presentar un paciente con COVID-19, una de las que llama más la atención y que causa más mortalidad es el estado protrombótico y de inflamación a nivel sistémico y que en muchas ocasiones puede ocasionar que la persona debute con condiciones como por ejemplo el tromboembolismo pulmonar y más si el paciente ya de base tiene alteraciones en coagulopatías y factores de riesgo con otras enfermedades de fondo como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 que ya de por sí son enfermedades que tienden a inflamar al paciente.

Actualmente para combatir este tipo de complicaciones existen una variedad de fármacos conocidos como anticoagulantes los cuales entre otras cosas ayudan a que no se formen estas estructuras trombóticas y en muchas ocasiones llevan a lisis de estas y con esto se evita a que el paciente se complique ya que los trombos evitan que llegue el oxígeno suficiente a los tejidos y esto puede provocar necrosis y por consiguiente muerte de este.

Es importa saber que esta afectación trombótica afecta en gran parte el sistema endotelial de los pulmones, así como la micro y macrovasculatura, esto lleva a tratar de implementar las mejores medidas y al mismo tiempo hacer comparativas de los mejores tratamientos para así evitar la muerte del paciente.

1.2 Planteamiento del problema

Desde el año 2019 se desató una amenaza a nivel mundial, originaria en el continente asiático específicamente en China, una variante del virus SARS-CoV2 el cual se desarrolla fisiopatológicamente como la infección de COVID-19. Existe mucho material que a nivel científico y médico han demostrado que su afección ya por sí solo es un estado proinflamatorio per se y que a su vez desencadena complicaciones a nivel coagulo-pático a ciertos pacientes y más si tienen algún factor de riesgo, esto por sí mismo puede llevar al paciente que sufra complicaciones fatales como lo es el tromboembolismo pulmonar.

Para contrarrestar esta situación se ha puesto a prueba la eficacia de un grupo de medicamentos llamados anticoagulantes los cuales tendrían un efecto beneficioso sobre los pacientes que tienden a tener problemas de estasis sanguíneas o ya de por sí solo un daño 98 de base o algún daño por hipercoagulabilidad sanguínea.

Al mismo tiempo existen diferencias en sus mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos lo que a su vez permitiría identificar mejor cuál terapia se adecua mejor a un determinado grupo de pacientes y que a su vez prevenga alguna situación que comprometa la vida de la persona afectada por esta infección.

Por esto se llevará a cabo la siguiente revisión bibliográfica la cual los permitirá aclarar la siguiente interrogante ¿Cuáles terapias anticoagulantes y variantes farmacológicas se utilizan como trombo-profilaxis y manejo de condiciones trombóticas para el abordaje y seguimiento de pacientes adultos enfermos de COVID-19?.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivos General

Analizar el uso de terapias anticoagulantes, como trombo-profilaxis y en el manejo de condiciones trombóticas en pacientes adultos enfermos de covid-19 y su implementación en la atención médica brindada en instituciones de salud costarricense, durante el tercer cuatrimestre 2022.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Describir las complicaciones trombóticas que se presentan con más frecuencia en pacientes con COVID-19.
2. Identificar en pacientes con COVID-19 los factores de riesgo para presentar complicaciones trombóticas.
3. Señalar las indicaciones, contraindicaciones e interacciones de las terapias anticoagulantes en pacientes con COVID-19.
4. Explicar el uso de las terapias anticoagulantes más utilizadas para el abordaje de pacientes enfermos con COVID-19.

1.4 Justificación

Con el pasar del tiempo, la humanidad ha ido evolucionando y adaptándose a manera que la naturaleza cambia y en los últimos años, con la pandemia por COVID-19, no ha sido la excepción. Como bien sabemos, esta enfermedad ha llegado a modificar muchos aspectos y a intensificar o añadir síntomas a las patologías que hemos estudiado por años, como lo es en el tromboembolismo pulmonar, ya que la infección por SARS-COV-2 ha demostrado un alto potencial trombo-génico por su agresiva presentación clínica; además de una respuesta inflamatoria excesiva, hipoxia, inmovilización y ventilación asistida.

Por tal motivo, las complicaciones tromboembólicas se convirtieron en la principal causa de muerte asociada a esta infección viral y se ha demostrado que los pacientes que sostienen estas dos patologías simultáneamente presentan un alargamiento de los tiempos de coagulación por lo que el tratamiento anticoagulante se ha convertido en una de las principales terapias para esta infección, por lo que en los últimos años se ha prescrito incluso de manera profiláctica.

Entre los factores de riesgo y de mal pronóstico que conocemos se encuentran la edad >60 años, tabaquismo, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial, cáncer, obesidad, dímero D >1000 ng/mL, ferritina >1000 ng/mL, linfopenia < 1000 μ L, Proteína C reactiva >10 mg/dL y deshidrogenasa láctica >350 UI/L. Además de los factores que aceleran la formación trombos como la tormenta de citoquinas, la supresión del sistema fibrinolítico, la activación plaquetaria y el daño endotelial. Sumado a esto, entendemos que existen diferentes procesos patológicos, por lo que justifica que existan posiciones académicas diversas en cuanto a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los fenómenos trombóticos en pacientes con COVID-19.

Motivados por esta problemática, decidimos investigar para poder otorgar a nuestros colegas médicos a cargo de pacientes con COVID-19, sugerencias claras y precisas basadas en la literatura con respecto a la terapia trombo-profiláctica y manejo de condiciones trombóticas para poder brindar un adecuado abordaje y seguimiento a los pacientes que adquirieron esta infección y que cursan con tromboembolismo pulmonar.

Los pacientes que tienen infección por SARS-CoV-2 pueden estar predispuestos a tromboembolismos venosos o tromboembolismo arterial debido a una respuesta inflamatoria

aumentada, por la inmovilización y por la hipoxia. Algunos estudios de biopsias post mortem en pacientes con COVID-19 evidencian depósitos trombóticos microvasculares típicos, que están ricos en plaquetas y que se sitúan en los pequeños vasos pulmonares y otros órganos de vital importancia para los seres humanos; no obstante, signos de hemólisis o esquistocitos en sangre no se han observado en ningún cadáver.

1.5 Antecedentes

Para efectos de estudio, la hemostasia se ha clasificado en: fase vascular, hemostasia primaria, hemostasia secundaria, regulación antitrombótica y fibrinólisis. Como es conocido, prácticamente estas fases actúan de manera simultánea. Con la ruptura del vaso sanguíneo se da una vasoconstricción para evitar pérdidas sanguíneas, esto sucede como primera respuesta; el endotelio al romperse produce la activación de factores de la cascada de coagulación como el factor tisular y el factor de Von Willebrand, que activa las plaquetas y se adhiere al colágeno.¹⁴

En cuanto a la fase vascular, el endotelio sano produce moléculas antiplaquetarias, antitrombóticas, antiinflamatorias y anticoagulantes; además de óxido nítrico y prostaciclina que son vasodilatadores que inhiben las plaquetas reduciendo así el efecto trombotico manteniéndolas en reposo. En relación con la hemostasia primaria, las plaquetas tienen el rol más importante, no se adhieren al endotelio ni entre ellas normalmente, por su carga negativa; sino que cuando el endotelio se rompe estas se activan y se adhieren con ayuda de los factores de la coagulación y glucoproteínas; produciendo prolongaciones y cambiando la configuración de sus glucoproteínas.^{7,8,14}

Las plaquetas también se desgranulan liberando agonistas plaquetarios y a su vez permitiendo la activación de otras plaquetas. Además, se agregan entre sí a través de la unión de glucoproteínas formando el coágulo primario, con ayuda del fibrinógeno. Este primer coágulo es frágil, pero de suma importancia ya que las membranas plaquetarias sirven para reclutar y activar los factores de la coagulación, iniciándola a través de sus gránulos, junto con la cicatrización, reparación del vaso dañado y así iniciar la hemostasia secundaria.^{8,14}

La hemostasia secundaria consiste en la formación del coágulo definitivo, que tiene estabilidad por una malla de fibrina. Se van activando otros factores que viajan a través del plasma en forma de zimógenos y se convierten en proteasas de serina y se activan por hidrólisis. Como habíamos mencionado; en el modelo celular de la coagulación son reacciones que se van dando simultáneamente sobre las membranas celulares endotelial y plaquetaria, expresando fosfolípidos aniónicos, por lo que en su estructura para poder interactuar con estos se requiere de vitamina K, ya que algunos de estos factores de la coagulación son producidos en el hígado.^{7,14}

Por lo que concierne a regulación antitrombótica, el papel principal está dado por el endotelio sano. El inhibidor del factor tisular se une con el factor Xa neutralizándolo, y juntos inhiben al factor tisular, por lo que se impide la formación de trombina inicialmente. Esta trombina se une a la trombomodulina, favoreciendo la activación de proteína C y ejerciendo su función de regulación antitrombótica junto con la proteína S, que es su cofactor, hidrolizan a los factores de la coagulación V y VIII, por lo que la formación del coágulo se ve limitada.¹⁴

Referente a la fibrinólisis, es el proceso por el cual el coágulo se disuelve. Por la acción que ejerce la plasmina, los depósitos de fibrina se degradan, dando como resultado a una enzima que surge a partir del plasminógeno por su activador tisular. Los dímeros -D están presentes de manera basal en la circulación plasmática, sin que reflejen la presencia de un trombo necesariamente. Por ejemplo: en el cáncer, en el embarazo o con el incremento de la edad se da un incremento de trombina que puede formar pequeñas cantidades de fibrina y generar estos dímeros.¹⁴

1.5.1 Antecedentes históricos e internacionales:

Como bien entendemos, la enfermedad de COVID es una enfermedad que ha existido desde el siglo IX antes de Cristo. Con base en estudios paleontológicos, se ha demostrado la presencia de varios agentes infecciosos en momias egipcias, asociando enfermedades de la era moderna originadas de la antigüedad, como lo son *Microbacterium leprae*, Virus de la Hepatitis B, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, Peste bubónica, Viruela, Tuberculosis, Aterosclerosis, Polio-virus, Virus de la Influenza y Coronavirus.⁷

Y en cuanto a las enfermedades vasculares como el tromboembolismo pulmonar también existen estudios que demuestran su presencia en épocas muy remotas y si recordamos un poco la fisiología de la hemostasia tendremos presente que es el mecanismo que consiste en mantener la sangre fluida dentro de los vasos sanguíneos, y para lograr ese equilibrio se incluyen mecanismos anticoagulantes, en los que podemos mencionar los cambios que suceden al romperse un vaso sanguíneo, la coagulación y la disolución del coágulo; y en las épocas de antaño por su naturaleza fueron muy ásperas por lo que podemos deducir que muchas personas perdieron este equilibrio y seguramente experimentaron un

efecto trombótico, que se ha visto evidenciado en los cadáveres y biopsias de siglos pasados.^{7,8}

A nivel internacional encontramos algunas propuestas de la profilaxis que se realizan en algún centro de salud como, por en el Hospital Guillermo Almenara en donde se realizó un estudio en donde ha pacientes con Covid-19 padecen cuadros críticos de Sd. de dificultad respiratoria y cómo por medio de las células de receptores ACE-2 se activa una síndrome procoaguladora siendo esta la mayor complicación junto con los procesos infecciosos y por consiguiente los procesos que causan mayor mortalidad y como la proporción de pacientes que tenían estas características eran similares a los pacientes hospitalizados en Wuhan siendo esta la cuna de la génesis del virus como tal.²

Por otro lado, en países europeos como Holanda se reportan de igual manera casos de complicaciones trombóticas más de origen cerebral, cardíaco y arterial, en estos pacientes se documentó una la ovación de marcadores químicos como lo son el dímero D que presidió en muchas ocasiones a TEV, elevación de la coagulabilidad y posteriormente la muerte.²

Estos dos países y siendo de latitudes tan distantes determinaron que la elevación del dímero D junto con la clínica de cada paciente fueron parámetros que fueron determinantes para poder iniciar la anticoagulación preventiva con dosis terapéuticas y que tuvieran un respaldo científico.²

Por parte de potencias en el campo médico como Estados Unidos se reportaron en necropsias el daño a nivel microvascular que ocasionan los procesos tanto inflamatorios como de daño endotelial, así como la hipercoagulabilidad sanguínea producida por el COVID-19 tanto a nivel pulmonar, siendo estos los órganos más afectados, así como en sitios más distantes.^{2,7}

En Alemania al estudiarse pacientes fallecidos de esta enfermedad se documentó que la TVP y el daño alveolar de manera difusa como microscópica, tuvieron un papel fundamental para la formación de trombos y por consiguiente mayores índices de mortalidad esto inclusive utilizando profilaxis farmacológica.²

Trombo-profilaxis en COVID-19 en España

Las personas con infección por Covid-19 tienen mayor riesgo de presentar enfermedades relacionadas con trombosis y por consiguiente mayores índices de mortalidad por lo que es importante la prevención sobre las complicaciones que puedan atentar sobre la vida de los pacientes.^{1,2}

Dentro de los riesgos que se han documentado se denota la oclusión parcial o total de vasos de diverso calibre por medio de la trombosis venosa, embolia o las variantes de ictus. Esto ocasiona desequilibrios homeostáticos en características coagulatorias de la sangre como el tiempo de protrombina, plaquetas, fibrinógeno y dímero D.^{1,2,8}

Aún no hay claridad en los datos sobre la incidencia de tromboembolismos incluso bajo tratamiento anticoagulante en dosis profilácticas, aunque se cree que un porcentaje aproximado es alrededor del 25%.^{1,2}

Los pacientes que se encuentran con datos de poca movilización, deshidratación y alguna enfermedad que predisponga la inflamación endotelial como, por ejemplo, HTA, diabetes mellitus, tabaquismo y obesidad y sobrepeso. En estos casos es donde se hace más imperante el uso de terapias con heparinas de bajo peso molecular (HBPM).^{8,18}

1.5.2 Antecedentes nacionales:

En Costa Rica hay pocos o nulos antecedentes registrados que se tiene con respecto a este tema, pero no quiere decir que no existieran, sino que producimos pocas publicaciones acerca de estas patologías, ya que por lo general lo que practicamos es seguir con recomendaciones o guías internacionales que han afirmado sus argumentos con evidencia científica y hemos sacado provecho de sus estudios para aplicarlas o nuestro entorno.⁸

En cuanto al manejo que hacemos los costarricense, una vez diagnosticado la enfermedad de tromboembolismo pulmonar, procedemos a clasificar al paciente según los laboratorios y gabinete que presente; esto sin olvidar la historia clínica que es uno de los pilares para establecer los hallazgos y el criterio médico para juzgar si cursa o no con determinada patología.⁸

En la patología de tromboembolismo pulmonar muchas veces recurrimos a la utilización de scores clínicos como lo son para determinar la severidad, el riesgo de mortalidad, en cuyo caso usamos el PESI Score; o bien la posibilidad de manejarlo ambulatoriamente, por lo cual recurrimos al HESTIA Score. Con estas escalas los podemos clasificar en: bajo riesgo (PESI Score 0 pts, HESTIA Score negativo, PAS >90mm/Hg., no trombo proximal, no dilatación del ventrículo derecho, Shock índice <1, SatO₂ >94%, Daniel Score <3 y biomarcadores normales), moderado riesgo (PAS >90mmHg y al menos uno de los siguientes: trombo proximal, ventrículo derecho más grande que el ventrículo izquierdo, hipo quinesia del ventrículo derecho o algún biomarcador elevado), riesgo moderado-alto (cualquier criterio de riesgo moderado más distrés respiratorio, saturación de oxígeno <90% o alteración del sensorio), y alto riesgo (PAS >90mmHg ó menos de 20mm/Hg del basal más distrés respiratorio).⁸

Una de las escalas más utilizadas es la escala de Ginebra, ya sea en su versión original o la simplificada; aunque en la mayoría de los casos en la práctica clínica, en los hospitales optamos por utilizar aplicaciones, que simplifiquen el cálculo y la clasificación; en este caso, los pacientes son clasificados en dos ramas según sea su estabilidad o inestabilidad hemodinámica. Esta inestabilidad hemodinámica incluye la siguiente clínica: el paro cardiorrespiratorio (PCR), shock (ya sea por la necesidad de fármacos vasoactivos con la intención de evitarlo, por hipotensión o por datos de hipoperfusión tisular), hipotensión persistente de más de 15 minutos que no sea asociado a otros desencadenantes.¹⁸

Si algún paciente presenta alguno de estos signos o síntomas consideramos que están bajo una situación de riesgo y su vida corre peligro por lo que debemos actuar de manera inmediata, además debemos de tratar este cuadro clínico como un evento sospechoso de tromboembolismo pulmonar de alto riesgo. En el grupo de pacientes que han caído en este subgrupo con inestabilidad hemodinámica lo más recomendable, en cuanto al manejo es realizar un ecocardiograma para poder determinar la dilatación y la disfunción que existe en el ventrículo derecho, ya que, en el contexto clínico especificado en todas las literaturas médicas, la prueba Gold estándar es el ecocardiograma y se considera diagnóstica para tromboembolismo pulmonar y además orienta a la elección del tratamiento pertinente. De un modo opuesto, en los pacientes que están clasificados con una inestabilidad hemodinámica y tiene un ecocardiograma sin anomalías permite descartar de manera

inmediata la presencia de la enfermedad de tromboembolismo pulmonar y en algunas ocasiones nos dirige a otros diagnósticos diferenciales como el síndrome coronario agudo o el taponamiento cardíaco.^{8, 18}

Se puede considerar la realización de un Angiotac, para confirmar el diagnóstico y obtener datos adicionales sobre la carga trombótica, en pacientes que tienen un ecocardiograma sugestivo y que han logrado una estabilización con el tratamiento de soporte, además de la aplicación de las escalas para su debida clasificación. Sin embargo, en pacientes que persisten inestables pese al tratamiento a dosis óptimas no se debe considerar ningún otro estudio hasta recibir un tratamiento específico de su patología.^{8, 18}

En resumen, en pacientes que tenemos sospecha de tromboembolismo pulmonar, lo primero que debemos de preguntarnos es si tiene inestabilidad hemodinámica. Si la tiene estaremos bajo un cuadro de alto riesgo de esta patología, por lo que debemos de realizar un ecocardiograma transtorácico de manera urgente. Seguidamente debemos de verificar si hay sobrecarga del ventrículo derecho; si no la hay debemos de buscar causas alternativas, pero si la hay debemos de hacer un Angiotac de manera urgente. En caso de no estar disponible uno de manera rápida debemos de iniciar tratamiento como si fuera un tromboembolismo de alto riesgo. En caso de tener el Angiotac a disposición lo realizaremos y seguidamente iniciaremos la terapia de alto riesgo.^{8, 18}

En pacientes que no tienen inestabilidad hemodinámica podemos evaluar la probabilidad clínica pretest, medir en Dímero D; si este está negativo no se deben hacer pruebas adicionales, pero en caso de estar positivo debemos de realizar el Angiotac; y solo aquellos que tengan un Angiotac positivo debemos de prescribir tratamiento. Cada paciente es tratado según sea su riesgo, sin embargo, en la práctica clínica costarricense muchas veces por no perder tiempo en discernir si se trata de un evento trombótico de alto riesgo o no, lo que se hace es que se asume que todos son de alto riesgo.^{8, 18}

En pacientes que presentan un riesgo moderado o inestabilidad hemodinámica, el manejo principal al que apelamos es la anticoagulación y la fibrinólisis al menos que presente algún criterio de contraindicación como por ejemplo: presión arterial sistólica >180mm/Hg y/o presión arterial diastólica >120 no controlable con tratamiento, shock cardiogénico, accidente cerebro vascular de más de 6 meses de evolución y sangre oculta en heces; que por

lo general en la minoría de los casos sucede estas situaciones, pero si se presentaran se deberá evaluar la posibilidad de una embolectomía quirúrgica.⁸

El anticoagulante de elección va a depender del tiempo de evolución del paciente. Sin embargo, cabe destacar que por lo general usamos heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux ya que está científicamente comprobado su eficacia, además de su facilidad de uso comparado con una heparina no fraccionada.⁸

En Costa Rica, las alternativas terapéuticas que tenemos son Warfarina y Enoxaparina. Teniendo posibilidades de dos, de los tres grandes grupos de los anticoagulantes que inhiben la formación de coágulos de fibrina: la Warfarina que es derivado de la cumarina y es activado por vía oral y la Enoxaparina que se usa por vía oral y parenteral y es un inhibidor directo de la trombina y del factor X.^{8,18}

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

Después de un poco más de 2 años y de millones de muertes alrededor del mundo se ha podido diferenciar ciertas características propias del virus y que a lo largo de tiempo se van actualizando, como por ejemplo que entre el estado de incubación y la finalización de la enfermedad puede pasar alrededor de un mes y se ha estudiado en algunas ocasiones según la gravedad del paciente en 4 grados: leve, moderado, severo y crítico.¹

La enfermedad del COVID-19 por sí misma tiende a ocasionar inflamación y favorecer a que organismo tenga alteraciones en su cascada de coagulación a nivel sistémico y a su vez se ha denota una relación muy estrecha entre esta sintomatología y la posibilidad de muerte. Si bien es cierto fármacos como las heparinas de alto peso molecular han demostrado mayor efectividad sobre otros fármacos por un efecto antiinflamatorio añadido, todavía existen discrepancias en ciertos factores determinantes como por ejemplo la dosificación necesaria o el tiempo de uso de estas terapias.¹

Pese a esta realidad se han realizados estudios que intentan consensuar de manera más eficaz la forma en que esto tipos de medicamentos pueden contrarrestar estos problemas, esto mediante la utilización de determinantes como, por ejemplo, la medida del dímero D o la utilización de escalas que ayuden a ser un factor predictivo en la forma de cómo avanza la enfermedad.¹

Fisiopatología

La fisiopatología inicialmente se ve favorecida por la presencia de receptores celulares llamados ACEII los cuales están presentes en las membranas celulares de varios órganos como por ejemplo intestino, pulmón y corazón. Esta interacción con el receptor ocasiona un síndrome inflamatorio mediado por células que se encargan de proteger nuestro cuerpo como lo son los macrófagos y células T las cuales desencadenan una cascada de agregantes proinflamatorios como lo son las interleucinas, las citoquinas, los interferones y el factor de necrosis tumoral, estos componentes también ocasionan daño celular. Lo que a posteriori ocasiona una respuesta fisiológica de activación plaquetaria que al mismo tiempo ocasiona que haya una interacción que aumenta la agregación plaquetaria. Además, en aumento de calcio ocasionado por estos procesos provocan que las plaquetas tengan una

actividad enzimática y la célula como tal libere pequeños gránulos los cuales pueden interaccionar con agonistas protrombóticos como la trombina.¹

A su vez la activación macrofágica provoca expresión del factor tisular que si se expone se une al factor VII de la cascada de coagulación y este al activarse, activará de forma directa el factor X y se transformará en factor Xa que junto a su cofactor Va, calcio y fosfolípidos, formarán el complejo protrombinasa y formarán trombina. Todo lo anteriormente descrito suma factores para que haya una mayor agregación plaquetaria.¹

Es por esto por lo que actualmente prevalecen criterios médico-clínicos que se han descrito muchos años atrás. La triada de Virchow por ejemplo se ha descrito desde 1856 y tiene relación con las características clínicas que deben existir para que haya un evento trombótico y si a la clínica complementa factores como la poca movilización que ocasionó la crisis por confinamiento ayuda a que sea un factor de riesgo agrado para que prevalezcan las condiciones de hipercoagulabilidad sanguínea.¹

Diagnóstico y tratamiento de tromboembolismo pulmonar como una de las principales complicaciones trombóticas por COVID-19

Esta enfermedad es de alta mortalidad siempre y cuando se individualice cada paciente. La enfermedad trombótica venosa (TEV), incluye a la trombosis venosa profunda como tal (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) y esté presente en diversidad del grupo etario, pero principalmente a pacientes embarazadas, con cuadros oncológicos o que tienen una cirugía reciente.⁹

El TEP es una complicación grave y letal de la formación de trombos en el interior de la circulación venosa profunda. Esta constituye la tercera causa de muerte en pacientes que se encuentran hospitalizados, pero a pesar de esto solo menos del 10% de los pacientes con alta letalidad recibió tratamiento para este trastorno, ya que para conseguir un buen manejo debe de existir una integralidad entre el diagnóstico y los factores de riesgo.⁹

Existen muchas formas en las que se puede formar un émbolo, puede ser por aire, líquido amniótico, grasa, por huevos de parásitos, émbolos sépticos o células de algún proceso tumoral, aunque de todos ellos el más común es el trombo que puede salir de

cualquier parte del sistema venoso y dirigirse directamente al corazón. De todos ellos los que se encuentran en la pantorrilla tienen menor problemática, pero aun así el 20% de ellos puede llegar a venas poplíteas o iliofemorales y aquí se puede destruir para formar un cuadro de mayor complejidad que se pueda dirigir a los pulmones. Por otra parte, más de la mitad de los émbolos que se producen en los miembros inferiores proximales pueden llegar a los pulmones.⁹

En este caso siempre debemos tener en cuenta la triada de Virchow la cual ayuda a comprender un poco mejor qué cosas suceden en el vaso sanguíneo durante este proceso. La estasis venosa aumenta en gran medida en los pacientes que se encuentran inmóviles como por ejemplo pacientes con obesidad elevada, apoplejía o reposo en cama por largos periodos de tiempo como ocurre cuando se realiza una cirugía de importancia. En el caso de la hipercoagulabilidad y aumento de las presiones venosas centrales como ocurre en embarazo o estados de gasto cardiaco bajo. El sistema circulatorio se puede dañar también cuando existe un daño ortopédico importante. La hipercoagulabilidad se puede deber a varios factores entre ellos los fármacos principalmente de origen hormonal, también se puede deber a enfermedades como el cáncer o en enfermedades que exista un componente genético de importancia como por ejemplo la resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden). También podemos tener aumento de la coagulabilidad en pacientes con disfunción de la proteína C, S y antitrombina o piernas que posean anticuerpos antifosfolípidos.⁹

Más adelante se mencionan algunos síntomas de esta enfermedad, pero a continuación se coloca por porcentaje los de mayor importancia según diversos estudios:

Tabla 1. Concepto porcentual de los principales signos y síntomas presentes en la enfermedad trombótica.

Síntomas	UPET1 PE+ (n= 327)	PIOPED i2 PE+ (n= 117)	PIOPED i2 PE- (n= 248)
Disnea	84%	73%	72%
Dolor torácico respiratorio fásico	74%	66%	59%
Tos	53%	37%	36%
Dolor en la pierna	NR	26%	24%
Hemoptisis	30%	13%	8%
Palpitaciones	NR	10%	18%
Sibilancias	NR	9%	11%
Dolor anginoso	14%	4%	6%
Signos			
Frec. Respiratoria >= 16 UPET, >= 20 PIOPED I	92%	70%	68%
Crepitaciones	58%	51%	40%
Frec. cardiaca >= 100/min	44%	30%	24%
Cuarto ruido cardiaco	NR	24%	13%

Componente pulmonar del segundo ruido	53%	23%	13%
T \geq 37.5°C UPET, \geq 38.5°C PIOPED	43%	7%	12%
Signo de Homans	NR	4%	2%
Roce pleural	NR	3%	2%
Tercer ruido cardiaco	NR	3%	4%
Cianosis	19%	1%	2%

Datos del Urokinase-Streptokinase pulmonary embolism trial UPED
PIOPED I estudio

Fuente: Elaboración propia con base a la referencia⁹.

Datos de laboratorio

Hasta en un 70% de los pacientes podemos observar alguna discrepancia en el electrocardiograma, aunque lo que se puede observar con mayor claridad es una taquicardia sinusal y alteraciones no muy específicas en onda T y segmento ST, también podemos observar hipertrofia ventricular derecha, desviación del eje y hasta un bloqueo todo siempre del lado derecho del corazón, esto en hasta un 5% de los casos.

En cuanto a los gases tomados de sangre arterial se puede documentar una alcalosis respiratoria esto si el paciente presenta alguna hiperventilación y aunque b;no es una herramienta diagnóstica, si se nota un diferencia en este tipo de examen en comparación de una persona sana a otra que tenga algún evento pulmonar.⁹

Otros parámetros de laboratorio que pueden orientar al personal de salud para tener sospecha de este tipo de evento es el dímero D del cual se hablará más adelante, así como las

concentraciones séricas de troponina I, troponina T y el péptido natriurético tipo B, estos valores se ven afectados hasta en un 25% de los pacientes con TEP.⁹

Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19

La hemostasia a nivel hematológico consiste en el principio básico que la sangre debe mantenerse dentro de los vasos sanguíneos. Para que esto ocurra se necesitan que diversos factores se manifiesten en una sincronía ya que el desequilibrio de una de estas puede ocasionar que falle todo el sistema. Dentro de estos mecanismos están el anticoagulante, la coagulación como tal, la disolución del coágulo y los cambios que pueden llegar a suceder cuando un vaso sanguíneo se rompe.¹⁴

Para estudiar este dinamismo entre funcionalidades se ha dividido en fases: la fase vascular, hemostasia primaria, hemostasia secundaria, la regulación antitrombótica y la fibrinólisis, todo esto teniendo en cuenta que estos procesos ocurren al mismo tiempo. A continuación, se dará más detalle de cada una de estas fases.¹⁴

Fase vascular

Por parte del endotelio se destaca que produce las principales moléculas antitrombótica (antiplaquetarios, anticoagulantes y antiinflamatorios). También sintetiza otras sustancias como el óxido nítrico y prostaciclina que, pese a efecto vasodilatador, inhibe plaquetas y las mantiene inactivas. Cuando existe un trauma en el vaso sanguíneo el primer mecanismo en activarse es la contracción para prevenir pérdidas. Además, se activa el factor de Von Willebrand.¹⁴

Hemostasia primaria

Aquí las principales células que intervienen son las plaquetas, las mismas tienen características como el ser anucleadas y tienen 3 tipos de gránulos y su precursor en común es el megacariocito, además entre sus principales cualidades consiste en que no se aglutinan o intentan juntarse, ya que poseen carga eléctrica negativa en la membrana. Cuando existe

algún daño a nivel de endotelio queda expuesta la colágena y las plaquetas se activan para dirigirse hacia ella con ayuda del factor VWF a través de la glicoproteína Ib/IX/V. Este factor mencionado con anterioridad se encuentra en el endotelio. Cuando se activa las plaquetas forman prolongaciones lo que permiten la unión entre las mismas, a su vez cuando se de granulan liberan agonistas de unión plaquetaria. Las plaquetas se unen entre sí por las glucoproteínas IIb/IIIa con colaboración del fibrinógeno, lo que da lugar al coágulo primario. Al mismo tiempo la plaqueta produce tromboxano A2 que favorece a la agregación secundaria.¹⁴

Hemostasia secundaria

Se da cuando se forma el coágulo secundario, definido por la formación de una malla de fibrina para proporcionar estabilidad. Actualmente ya no se considera que este proceso se active en formas de cascada, sino que las reacciones se dan simultáneamente. Es importante identificar que algunos de los factores de la coagulación, son dependientes de vit k.¹⁴

Regulación antitrombótica

Esto ocurre cuando existe un endotelio sano en donde intervienen algunos componentes como el inhibidor del factor tisular (TFI) que se une al factor Xa y al combinarse neutralizan al TF y así prevenir la formación de la trombina. Por su parte la trombina también regula procesos trombóticos al unirse a la trombomodulina que actúan de manera conjunta sobre los factores de coagulación V y VIII y esto limita la formación del coágulo.¹⁴

Por otro lado, la antitrombina inhibe a la trombina de manera abrupta y se potencia aún más esta característica si se une al glucosaminoglicano, en todos estos procesos tanto de regulación como el de formador de cofactores regulantes interviene el hígado como órgano de mayor relevancia.¹⁴

Fibrinólisis

Este es el mecanismo mediante el cual se descompone el coágulo. Por medio de la plasmina esta sustancia se degrada. Otro activador de la plasmina es la urokinasa; la plasmina produce hidrólisis de los polímeros de fibrinógeno dando lugar a la fibrina estable y esto da lugar a los dímeros D. Estos están presentes en el torrente sanguíneo sin que necesariamente sea indicio de trombosis, pero si existiera alguna condición que produzca incremento de la trombina puede ocasionar que suban los niveles de dímero D (como, por ejemplo, en el cáncer o durante el embarazo), cuando existe una elevación mayor a 500 ng/dl es cuando tiene más significancia clínica y patológica.¹⁴

Respuesta inmune a infección por COVID-19

Esta patología como ya por sí misma comprende una síndrome de características respiratorias agudas - severas. Es un virus del género beta de la familia Coronaviridae. Por otra parte, el Sars-CoV-2, como otra variante de coronavirus tiene ciertas peculiaridades como por ejemplo ser de forma esférica con un tamaño de 80 a 120 nm y tiene una envoltura en forma de corona la cual contiene glicoproteínas en forma de espinas o espículas. Dentro de sus características genéticas se encuentra en ser un virus de tipo ARN de cadena sencilla y que codifica proteínas estructurales.¹⁴

Infección por el Sars-CoV-2

Este tipo de infección se deriva de un ser vivo a otro por medio de la inhalación y al igual que otros virus de su misma especie lo realiza mediante sus espinas. Está conformado por monómeros el cual tiene 2 dominios y es por la interacción de estos dominios con enzimas, como la convertidora de angiotensina 2 para ser vía de entrada a las células hospederas. Esta enzima se encuentra principalmente a nivel pulmonar, específicamente en los neumocitos, endotelio y macrófagos. Cuando interactúan los dominios víricos con la ACE2 se favorece la envoltura viral dentro de la membrana celular, por esta relación se

forman endosomas que más adelante ingresan a las células. Ya, dentro de la célula se libera el genoma viral lo que inicia la replicación celular. Pese a esto el 80% de las personas suelen ser asintomáticas y sólo aproximadamente el 20% llegan a tener síntomas respiratorios importantes.¹⁴

Forma en el sistema inmune actúa frente al Sars-CoV-2

Inicia de manera sana o natural mediante la propagación de citocinas por células que forman parte del sistema respiratorio, esto desata la primera ola inflamatoria, mediada por los linfocitos T CD4 +, principalmente los TH1. Las células T CD8 + destruyen las células portadoras del virus y los macrófagos de otros sitios del sistema respiratorio. Al mismo tiempo se forman anticuerpos que bloquean el virus.¹⁴

Por otra parte, existe un número de personas que tienen una respuesta inmune irregular y que por esa razón tienen un cuadro más severo de la enfermedad. A nivel celular en este caso se ha visto una respuesta invasiva por parte de los macrófagos y monocitos que son en cierta medida inmunocompetentes. Por otra parte, también podemos tener linfopenia.¹⁴

Otro factor de severidad que tienen este tipo de pacientes con respuesta inmune desmedida es la tormenta de citocinas: factor de necrosis tumoral e interleucinas IL-2, IL-6, IL-8, factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos. Esto genera una mayor diferenciación en la pared de los vasos sanguíneos, así como problemas de estasis sanguínea y con ello iniciar problemas coagulopáticos.¹⁴

Otro grupo celular llamados neutrófilos, juegan un papel muy importante en la destrucción de patógenos por fagocitosis, este tipo de células entre los mecanismos que tienen para la eliminación de agentes tiene uno llamado NETS (trampa extracelular de neutrófilos) que contienen enzimas oxidantes que contienen infecciones, pero a su vez este tipo de mecanismo tienda a propagar la inflamación y la trombosis vascular. Los pacientes que se encuentran graves e incluso en estados de intubación inducida tienen mayor actividad de estos complejos celulares inmunes llamados NETS.¹⁴

Evidencias de alteraciones coagulopáticas en pacientes con COVID-19

El usuario portador de esta enfermedad dentro de las principales complicaciones tiene las de tipo trombóticas y de lechos vasculares (arterias, venas y capilares), inclusive en los pacientes más gravemente enfermos tienen más posibilidad de tener este tipo de cuadro clínico.¹⁴

Por si sola la trombosis forma parte de los procesos homeostáticos del cuerpo solo que esta ocurre de manera tan exagerada de manera tal que una porción de coágulo se puede desprender y convertirse en un trombo que viaja por el torrente sanguíneo y con esto poder obstruir el flujo de sangre y ocasionar un daño mayor.¹⁴

Trombosis y embolia pulmonar

En varios estudios realizados en el año 2000 reportaron entre las complicaciones más frecuentes (Helmd y colaboradores), embolia pulmonar, daño endotelial, endotelitis, micro trombos, antecedentes de trombosis venosa profunda, depósitos difusos de fibrina y desmorregulación de la homeostasis pulmonar.¹⁴

Trombosis en corazón

Se documenta también una prevalencia en lesión aguda al miocardio, con elevación de biomarcadores, como la troponina, así como miocarditis, trombosis coronaria microvascular, endotelitis, regulación negativa de ACE2 e inclusive hasta ruptura de arterias coronarias debido al estrés y daño de la pared del vaso sanguíneo.¹⁴

Trombosis en cerebro

Dentro de las alteraciones neurológicas que se han observado en pacientes portadores de COVID-19 encontramos la isquemia aguda, evento vascular y trombosis de seno venoso cerebral, también se reportaron, aunque en menor cantidad infartos y hemorragias cerebrales. Se cree que el virus puede ingresar al sistema nervioso central a través de vía axonal, a través de la lámina cribosa del etmoides y así infectar células receptoras de ACE2.¹⁴

Trombosis venosa profunda

Wichmann colaboradores reportaron en el año 2020 porcentajes de hasta el 58% en pacientes con infección por SAR-CoV-2 con problemas de trombosis venosa profunda. También llama la atención algunos casos de presentación atípicas en las mujeres, que documenta trombosis en venas ilíacas externa e ilíaca izquierda hasta el nivel de venas ilíacas comunes se considera inclusive que la TVP debería ser un signo clínico del COVID-19 por su alta prevalencia.¹⁴

Trombosis arterial

Siguiendo con los problemas tromboticos en los pacientes infectados se llegó a documentar eventos de miembros inferiores, trombosis arteriales e isquemia rápida y progresiva por lo que se debe tener una buena monitorización de órganos blanco como lo es el corazón.¹⁴

Trombosis en embarazo

En este caso se han reportados en países como China, Wuhan un mayor riesgo de aborto espontaneo, preeclampsia, parto prematuro y muerte fetal. Dentro de la florida y cambiante clínica de también se documenta, mala perfusión vascular, arterioàtia residual y trombos intervellosos.¹⁴

Susplicacia clínica y prevención de TVP en SARS-CoV-2

Si algunas de las patologías en las cuales interviene la hipercoagulabilidad sanguínea se encuentra en pacientes que tienen SARS-CoV-2 su mortalidad aumenta a un poco más del doble, por lo que importante tener la sospecha clínica que junto con herramientas como los criterios de Whells ayudan a orientar al personal de salud sobre el riesgo de mortalidad que tiene este tipo de enfermo. Se debe tener un apoyo aún más fidedigno para poder tener certeza de que estamos frente a un cuadro que puede aumentar el riesgo de muerte de este paciente como por ejemplo la utilización del Gold Standar para diagnóstico definitivo de TVP como lo son la ecocardiografía o el angio-TAC. En el contexto en que un paciente no amerite un procedimiento invasivo pero que existe cierta sospecha, se recomienda la enoxaparina a dosis de 1.5 mg/kg al día.^{1,2}

La perspectiva cambia cuando el paciente se encuentra ya en la unidad de cuidados intensivos donde no tenemos un criterio claro de la clínica que maneja el paciente por lo que debemos tener en cuenta los signos y la monitorización que tenga el enfermo en ese momento como por ejemplo, la disnea súbita, la taquicardia o la hipotensión de orígenes desconocidos en donde es más importante tener una guía mediante estudios de imágenes como por ejemplo el ecocardiograma o el ultrasonido dúplex de miembros inferiores todo para intentar encontrar un posible cuadro trombótico ya que si es confirmatorio se debe realizar terapia antitrombótica con heparina no fraccionada esto por su vida media corta y porque cuenta con un reversor específico de sulfato de protrombina. Solo en algunos casos por ciertas contraindicaciones como la edad o cuadros de trombocitopenia no se podría realizar este tipo de procedimiento por lo que se optaría por una vía más invasiva.¹

Patogenia de la coagulación intravascular diseminada (CID)

Dentro de las principales complicaciones asociadas a COVID-19 que pueden provocar complicaciones trombóticas y muertes se encuentra la CID se mencionara parte de la etiología incluidas las citotoxinas causadas por el virus así como la activación de directa de factores que favorecen toda una cascada inflamatoria que desfavorece la evolución del paciente. Se destaca la disfunción endotelial, junto con alteraciones hematológicas como parte de los mecanismos que agravan la enfermedad.²⁷

El virus entra a la célula huésped por interacción de la proteína espiga con el receptor ACE2, esta entrada puede causar daño directo que provoca de alguna manera que se active la cascada de coagulación este se suma a que ya de por si la infección como tal de enfermedad causa inflamación que se caracteriza por hiperproteinemia e hiperviscosidad, esto inhibe la señalización de IFN que promueve aún más una la liberación de citoquinas como IL-6 y TNF.²⁷

Los efectos citotóxicos que tiene este virus sobre las células del endotelio representan otra de las formas para aumentar la endoteliopatía y la coagulopatía, esto inclusive se ha llegado a ver en múltiples biopsias: las células endoteliales vasculares expresan receptores ACE2 . Además los niveles de antígeno del factor de Von Willebrabd, la selectina P soluble y la actividad del factor VIII se encontraban por encima de los valores normales en pacientes con COVID.²⁷

Parámetros Asociados a trombosis en pacientes con COVID-19

Ya que se ha demostrado que esta enfermedad produce una alteración significativa en los parámetros de la coagulación es de suma importancia identificarlos para poder llevar un control más óptimo de la enfermedad para intentar parar su curso, por lo que es importante la utilización de tablas y mediciones de las que se hablará más adelante.²⁷

Tabla 2. Parámetros hematológicos asociados a coagulopatía por COVID-19.

Parámetros	Asociación	Referencia
PT prolongado TTPA prolongado Aumento del Dímero D	Gravedad de la enfermedad	27
Neutrofilia	Disfunción orgánica y mortalidad	27
Trombocitopenia cuando los valores se encuentren por debajo de 100mil c/l	Gravedad	27
Disfunción de linfocitos Eosinófilos disminuidos	Gravedad	27
Cociente elevado de neutrófilos: linfocitos	Mortalidad	27
FDP	Gravedad	27
Anticuerpo anticardiolipina Anti-B2- glucoproteína IgA, IgG Antifosfolípidos Anticoagulante lúpico Actividad del vWF	Se desconoce	27

Antígeno vWF elevado		
FVIII elevado		

Fuente: Elaboración propia con base a la referencia ²⁷.

Trombo-profilaxis ambulatoria:

Dicho proceso preventivo se propone para las personas que por confinamiento o por estados en el estilo de vida tengan poco o nulo movimiento durante día ya que es sabido que la poca activación corporal es un factor que propicia a que exista más estasis venosa y por consiguientes a poder tener problemas en el retorno venoso.¹

Al mismo tiempo es un poco difícil estandarizar algo específico ya que hay que tomar en cuenta varias cosas para determinar alternativas farmacológicas, como las características fisiológicas de cada paciente o si toman o no algún tipo de medicamento que puede ocasionar una interacción peligrosa para el organismo.^{1,2}

Para lo anteriormente mencionado existen tablas que nos ayudan a orientarnos para saber que tratamiento se podría utilizar para cada tipo de paciente de las cuales se comentará más adelante, de igual manera existen datos que pueden enfocar aún más la relación riesgo-beneficio que tienen los fármacos.^{1,2}

Es por esto fomentar siempre en los pacientes los hábitos de vida saludable pero principalmente la realización de movimiento corporal o de actividad física, que sea por lo menos 20 minutos al día y 5 veces por semana, esto junto a la buena hidratación ayuda a que en los vasos sanguíneos exista una mejor circulación y por consiguiente menos daño endotelial.^{1,2}

Tabla 3. Dosis e interacciones de los anticoagulantes.

Fármaco	Dosis	Interacciones medicamentosas		
		Ritonavir	Tocilizumab	Ribavirin
Ribaroxabán	10 mg QD	No administrar conjuntamente	Aumenta expresión de 3A4	No hay interacciones
Apixabán	2.5 BID	Inhibición CYP3A4	Aumenta expresión de 3A4	No hay interacciones
Dabigatrán	110 mg VO BID	Inhibición de la P-gp: puede aumentar la concentración plasmática	No hay interacciones	No hay interacciones

Fuente: Elaboración propia con base a la referencia¹.

Trombo-profilaxis hospitalaria en pacientes con COVID-19 que no tienen sospecha de enfermedad venosa:

Para los pacientes que padecen la enfermedades de COVID-19, pero que no tengan datos de enfermedad venosa profunda, tromboembolismo pulmonar o datos de estasis o daño endotelial a nivel mundial se manejan normas muy similares, ya que los paciente desde que ingresan a un hospital, ya esa característica como tal es un factor de riesgo alto e influyente para tener más riesgo de presentar algún daño por causas trombóticas y es donde la profilaxis adecuada es fundamental para evitar estos procesos.¹

El riesgo de que un paciente hospitalizado presente algún evento coagulopático si se encuentra hospitalizado es prácticamente nula, pero para tener mayor seguridad existen tablas como la de IMPROVE la cual determina el riesgo de tener algún tipo de sangrado mayor.¹

De manera casi unánime se ha considerado que el fármaco de elección para este tipo de casos es la heparina la cual actúa más efectivamente sobre la trombina, pero a su vez se ha descrito que actúa sobre las proteasas, factores de crecimiento aparte de que posee efectos antiinflamatorios, antiviral, anti angiogénico, antineoplásico y anti metastásico. Las mejores para estos casos y que han demostrado mayor efectividad son la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y la heparina no fraccionada (HNF), esta última siempre teniendo en cuenta la capacidad vital del riñón la cual la podemos cuantificar gracias a la tasa de filtración glomerular.^{1,2}

La sociedad internacional de trombosis y hemostasia determinó que la coagulopatía inducida por sepsis (SIC), precede a condiciones más graves como la coagulación intravascular diseminada (CID) y la relaciona principalmente con factores como el INR y la cantidad de plaquetas del paciente y aún más fuertemente con factores como el Dímero D, con lo anterior mencionado es aún más importante individualizar a cada paciente y siempre tener un valor predictivo si el paciente tiene o no mayor riesgo de tener algún evento tromboembólico.¹

Este valor predictivo siempre se debe realizar en las primeras horas en las que el paciente ingresa al centro hospitalario y adecuar las condiciones que se puedan mejorar a parte de la profilaxis como tal.^{1,2}

Factores de riesgo:

Cuando un paciente ya tiene una enfermedad establecida de manera crónica, nuestra siguiente preocupación va dirigida a los factores de riesgo que se puedan presentar; en el 71% de las autopsias realizadas en revisiones retrospectivas, se reportaron casos de coagulación intravascular diseminada, lo que insinúa que la trombosis es uno de los principales factores de riesgo y el cuál debemos de identificar oportunamente.¹

Al tener una enfermedad respiratoria de tal fácil contagio y tan alta mortalidad como el COVID-19, es otro de los factores de riesgo a tomar en cuenta, sobre todo en los últimos

años con la llegada de la pandemia, por lo que debemos entender la variante de esta enfermedad y las posibles complicaciones que nos pueden presentar en pacientes que cursan con tromboembolismo pulmonar; además de la complejidad de su fisiopatología explicada con anterioridad en este documento, ya que los factores que se desencadenan con esta infección, causan una respuesta inflamatoria importante que corresponde al síndrome de activación macrofágica, hipersecreción de citocinas proinflamatorias, proliferación descontrolada de células T, interleucinas y activación del sistema complemento.¹

Las guías internacionales recomiendan el uso de trombo-profilaxis en los pacientes que son internados por infección de SARS-CoV-2, neumonía, falla sistémica o insuficiencia respiratoria; las cuales todas corresponde a condiciones médicas agudas que debemos de tratar con prontitud y hacer una evaluación previa del riesgo de trombosis y sangrado por lo cual usamos las escalas de PADUA, IMPROVE VTE y IMPROVE BLEED que incorpora el dímero D como modificación de la VTE.^{2,8,18}

Otros de los factores de riesgo que tenemos que tomar en consideración son los mencionados en la escala de riesgo de PADUA, también los factores mencionados en la escala de riesgo de sangrado durante la trombo-profilaxis farmacológica de IMPROVE y la escala de probabilidad de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y predicción de sangrado mayor en pacientes que van a recibir anticoagulación.

En la escala de riesgo de PADUA menciona: neoplasia activa, antecedentes de trombosis venosa profunda, movilidad reducida por más de tres días, tromboembolia ya diagnosticada, trauma o cirugía en el último mes, edad mayor de 70 años, falla cardíaca o respiratoria, infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebro vascular, infecciones agudas, enfermedades reumatológicas, obesidad, tratamientos hormonales activos.^{1,2}

Tabla 4. Escala de PADUA para calcular el riesgo de evento trombótico venoso en pacientes clínicos.

Criterio	Puntaje
Neoplasia con tratamiento en los últimos 6 meses	3
Antecedentes de trombosis venosa profunda	3
Movilidad reducida en los últimos 3 días	3
Antecedente de trombofilia	3
Trauma o cirugía en el último mes	2
>70 años	1
Falla cardiaca o respiratoria	1
IAM o ECV	1
Infección aguda o enfermedad reumatológica	1
IMC >30	1
Uso de tratamiento hormonal	1
>4 punto = alto riesgo	

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ¹.

Esta escala de PADUA permite tener una predicción de eventos trombóticos muy importante a los 90 días, por lo general se utiliza en pacientes adultos que han sido hospitalizados por infección o por neumonía secundaria a COVID-19, por lo al paciente que

tenga inmovilización por encamamiento se le otorgarán 3 puntos. Si tiene datos de infección como cefalea, fiebre o alteraciones del hemograma 1 punto. Por signos de falla respiratoria o insuficiencia cardiaca 1 ó 2 puntos dependiendo del grado de severidad; entre más severo mayor el puntaje. A los adultos mayores (>70 años) se les otorgará 1 punto. Y según los resultados los pacientes que tengan más de 3 puntos se clasificarán como alto riesgo para tromboembolismo pulmonar, el cuál debemos de alarmarnos y actuar rápido si tienen comorbilidades asociadas y la edad sobrepasa los 60 años.²

Algunos de estos factores se vuelven a nombrar en la escala de riesgo de sangrado durante la trombo-profilaxis farmacológica de IMPROVE, pero adicionales a estos menciona: fallo renal con una tasa de filtración glomerular 30-59, fallo renal con una tasa de filtración glomerular >30, género masculino, portación de un catéter venoso central, internamiento en la unidad de cuidados intensivos, falla hepática con un INR >1,5, plaquetas <50.000/mm³, episodio de sangrado activo en los últimos 3 meses, úlceras gastroduodenales, y difiere en cuanto a la edad ya que en esta escala se otorga 1 punto al intervalo de edades de 40-84 años y 3.5 puntos a pacientes con una edad mayor de 85 años.^{1,2}

Tabla 5. Escala de IMPROVE para calcular el riesgo de sangrado durante la trombo-profilaxis farmacológica.

Criterio	Puntaje
Enfermedad renal con TFG 30-59	1
Enfermedad renal con TFG <30	2.5
Sexo masculino	1
>85 años	3.5
40-84 años	1

Cáncer activo	2
Enfermedad reumática	2
Uso de catéter venoso central	2.5
Internamiento en la UCI	2.5
Falla hepática con INR >1,5	2.5
Plaquetas <50.000/mm ³	4
Sangrado	4
Úlcera gástrica	4.5
>7 puntos = riesgo alto	

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ¹.

La escala de IMPROVE BLEED estipula los puntajes por criterio; por ejemplo: la úlcera gastroduodenal activa recibe un valor de 4,5 puntos. Una plaquetopenia menor de 150 000/ml o sangrado en los 3 meses previos o una edad mayor 84 años obtendrá 3,5 puntos. Si el paciente tiene una edad de 40-80 años se le dará 1,5. A los pacientes que hayan tenido hospitalizaciones en la Unidad de Cuidados Intensivos, falla hepática, falla renal 2,5 puntos. Cáncer o catéter 2 puntos. Una tasa de filtración deteriorada con una creatinina de 30 a 59 ml/min/m² o ser del sexo masculino 1 punto. La interpretación se hace con un puntaje mayor de 6 puntos, donde se clasificará para el paciente como alto riesgo para trombosis o tromboembolismo.^{2-5,8}

En cuanto a la escala de probabilidad de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y predicción de sangrado mayor en pacientes que reciben anticoagulación menciona los factores de riesgo tales como: tromboembolismo pulmonar previo, cáncer activo, encamamiento por más de 3 días, cirugía mayor, parálisis o inmovilización reciente,

edema de miembros inferiores, edema con fovea unilateral, dilatación venosa superficial, frecuencia cardíaca >100 lpm y hemoptisis.¹

Sin embargo, a parte de estas escalas podemos encontrar otras referencias que se han acoplado a su entorno social y a la situación pandémica, clasificando la estratificación de riesgo tromboembólico en COVID-19, en base a la gravedad de la hipoxemia, el índice de masa corporal y otros factores de riesgo tomando en cuenta en estas escalas.

En pacientes que tienen una obesidad (IMC >30) con un síndrome de distrés respiratorio asociado, factores de tromboembolismo adicionales o respiración por naso cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica, ECMO, hipercoagulabilidad con datos de fibrinógeno >8 g/l, dímero D $>3\mu\text{g/ml}$ se pueden clasificar en muy alto riesgo. En el grupo de riesgo alto entraría los pacientes con un IMC <30 , los pacientes que reciben oxigenoterapia nasal de alto flujo o ventilación mecánica con o sin factores de riesgo agregados. En cuanto a riesgo intermedio adjudicamos a los pacientes con un IMC <30 que no reciben oxigenoterapia con o sin factores de riesgo asociado a tromboembolismo pulmonar. Y por último los de bajo riesgo que son los pacientes que no han sido hospitalizados con un IMC <30 y sin factores de riesgo agregados a tromboembolismo pulmonar.^{2,3,5}

De una manera más sintetizada podemos expresar que existe una multitud de factores de riesgo que aumentan el riesgo de tromboembolismo pulmonar y que estos factores influyen en la triada de Virchow (estasis venosa, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad) y que sin duda alguna complican la evaluación de riesgo individualizado de cada paciente. Por lo que una historia clínica detallada y la identificación precoz de estos factores serán un aspecto fundamental en el diagnóstico y abordaje de esta patología, tomando en cuenta que por lo general estos pacientes cursan de manera asintomática y expresan síntomas cuando las complicaciones están muy avanzadas y que la terapia que prescribamos va a ir de la mano con la clasificación dada por los factores de riesgo que estén presentes.⁵

Algunos de estos factores los podemos ver alterados en laboratorios como el Factor V Leiden, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, disminución de antitrombina, presencia de células caliciformes; que estos formarían parte de los factores intrínsecos junto con las patologías de: síndrome antifosfolípido, mutaciones de protrombina, y antecedentes heredo familiares de trombofilia.⁵

Asimismo, los factores más peligrosos y frecuentes podemos nombrar fracturas de huesos largos, traumas, cirugías e intubación; este último dándonos un factor de riesgo muy importante a tomar en cuenta si nuestros pacientes que también cursan con infección por COVID-19, llegaran a estar internados en las salas de unidades de cuidados intensivos.⁵

Tabla 6. Herramienta de evaluación de factores de riesgo de tromboembolismo de Caprini.

Factores de riesgo de 1 punto:
<ul style="list-style-type: none"> - Terapia hormonal - Edad entre 41 y 60 años. - Infarto agudo de miocardio. - Enfermedad cardiaca congestiva - Embarazo. - Historia de embarazo con complicaciones. - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. - Cirugía mayor reciente. - Edemas podálicos. - Venas varicosas. - Encamamiento - Obesidad. - Cirugía menor. - Sepsis. - Enfermedad inflamatoria intestinal
Factores de riesgo de 2 puntos:
<ul style="list-style-type: none"> - Malignidad. - Cirugía menor de 45 minutos.

- Encamamiento por más de 72 horas.
- Cirugía laparoscópica.
- Cirugía artroscópica.
- Edad entre 61 y 74 años.
- Uso de yeso.
- Acceso venoso central.

Factores de riesgo de 3 puntos:

- Mayor de 75 años.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Historia reciente de tromboembolismo.
- Factor V Leiden positivo.
- Protrombina positiva.
- Homocisteína sérica elevada.
- Antecedentes heredofamiliares de trombosis.
- Uso de heparina por trombocitopenia.
- Trombofilia.
- Anticuerpos anticardiolipinas elevados.
- Trombofilia.

Factores de riesgo de 5 puntos:

- Fractura de cadera, pelvis o pierna en menos de un mes.
- Paro cardíaco.
- lesión aguda de médula espinal en menos de un mes.
- Artroplastia mayor de extremidades inferiores.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁵.

De acuerdo con el total de los factores de riesgo se debe de interpretar que de 0-1 factor de riesgo se considera riesgo bajo, con una incidencia del 2 % para trombosis, y el régimen de profilaxis podrá manejarse de manera ambulatoria. Dos factores de riesgo se

consideran un riesgo moderado, con una incidencia de trombosis de un 10 al 20%, y el régimen de tratamiento será un dispositivo de compresión secuencial o una heparina no fraccionada a dosis de 5000 U SC TID. Al tener tres o cuatro factores de riesgo se considera un riesgo alto, con una incidencia del 20 al 40 % para trombosis y el manejo será el dispositivo de compresión secuencial o una heparina no fraccionada a dosis de 5000 U SC TID o bien heparinas de bajo peso molecular con una dosificación basada en el peso. Y por último a los pacientes con 5 o más factores de riesgo se consideran de muy alto riesgo, con una incidencia de trombosis muy alta que va desde los 40 a 80% y el régimen de tratamiento es bastante estricto por lo que se deberá ofrecer al paciente un dispositivo de compresión secuencial y heparinas no fraccionadas a una dosis de 5000 u SC TID o bien una heparina de bajo peso molecular con una dosis dependiendo del peso del paciente.^{2-5,8}

Hipercoagulabilidad adquirida:

Es una predisposición que adquieren ciertos pacientes aumentando su riesgo de formación de coágulos. Sabemos que el COVID-19 por varios mecanismos activa la respuesta inflamatoria, activando neutrófilos y plaquetas, liberando citocinas, dañando el endotelio y activando los factores de la cascada de coagulación y a su vez promoviendo respuesta inmune ya sean innatas y adaptativas.^{2,4,5}

Fisiopatológicamente se ve una superficie alveolar deteriorada con datos de inflamación, que puede presentar sangrados o no, pero que cuando lo presenta se activa la coagulación, por lo tanto la protrombina activa la trombina, que a su vez esta convierte el fibrinógeno en fibrina y al degradarse se genera el dímero D y en otros productos de degradación del fibrinógeno, de esta manera expresando la activación de la cascada de coagulación y fibrinólisis, por lo que se presenta un estado de hipercoagulabilidad que se puede atribuir a una sepsis ya se viral o bien una infección bacteriana que pueden contraer estos pacientes. En los pacientes más severos es donde se empezó a evidenciar el incremento del Dímero D, en donde se registró un aumento mayor de 1 µg/ml hasta 18 veces más, los

cuales fueron pacientes que fallecieron, comparado con el incremento de los pacientes de 0,5 µg/ml que aún siguen con vida, representando un 81% de los casos estudiados.^{2,4,8}

Además se logró evidenciar que pacientes que adquirieron el COVID-19 y que fallecieron tenían un aumento del Dímero D, los productos de degradación del fibrinógeno, igualmente la prolongación del Tiempo de Protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina activado, por lo que estos datos de laboratorio cuando aún estaba internado fueron considerados datos de mal pronóstico y de un riesgo de mortalidad de hasta 18 veces mayor que en los pacientes que lograron sobrevivir tras el internamiento por la infección de SARS-CoV-2. También se logró demostrar que el dímero D elevado y datos de trombocitopenia fueron signos predictores de hemorragias; así como el aumento del Dímero D combinado con elevación de las pruebas de coagulación, datos de inflamación en el hemograma y sepsis fueron factores predictores de trombosis, que llevó a enfermedad crítica y en algunos casos hasta la muerte en personas que tuvieron que hospitalizarse por la infección del COVID-19.^{2,4,5}

Riesgo de trombosis en pacientes hospitalizados por COVID-19:

Hace más de 150 años que el patólogo Rudolf Virchow propuso que la formación y la propagación de los trombos estaba provocada por 3 anomalías, las cuales eran: flujo sanguíneo anormal con activación de las plaquetas y de la coagulación, inflamación de la pared vascular (endotelio) y movilidad restringida, las cuales confluyen para denominar la triada de Virchow, que tiene mucha relevancia en los pacientes con COVID-19 severo, ya que están más propensos a la formación de trombosis.^{2,8,18}

Las guías recomiendan dar trombo profilaxis a aquellos que pacientes que han sufrido de la infección por COVID-19 y que además han sido hospitalizados por neumonía, falla sistémica, insuficiencia respiratoria, aunque sean condiciones médicas agudas ya que se pueden complicar, incluso llegar hasta la muerte; en estas personas se utilizan las escalas anteriormente explicadas. Las más utilizadas son la escala de PADUA, la escala de IMPROVE VTE y la modificación a esta escala que incluye el dímero D en sus datos: la escala de IMPROVE BLEED.^{1-4,8}

La mayoría de las guías proponen que las estratificaciones de riesgo tromboembólico para pacientes con infección de COVID-19, debe de contemplar en los apartados de su gravedad una serie de parámetros donde incluye la hipoxemia, el índice de masa corporal, ya que se ha evidenciado que pacientes con obesidad son más propensos a generar cuadros más graves de esta enfermedad, así como otros factores agregados y se deberán clasificar en: muy alto riesgo, alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo.^{2,5}

El riesgo muy alto va a incorporar entre sus parámetros un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² sin importar el grado de obesidad que presente, además de un síndrome de distrés respiratorio agudo y factores de tromboembolismo pulmonar adicionales o bien que el paciente tenga o haya tenido una condición en su internamiento que tuviera que usar oxigenoterapia nasal de alto flujo o ventilación mecánica, ECMO, trombosis del catéter o del filtro de diálisis, un síndrome inflamatorio marcado que se documentara en el hemograma, hipercoagulabilidad con un fibrinógeno mayor de 8g/ly o dímero D mayor de 3üg/ml.^{2,4,8}

En cuanto a alto riesgo, va a abarcar a todos los pacientes que tengan un índice de masa corporal menor de 30 kg/m², que no hayan necesitado oxigenoterapia nasal de alto flujo o ventilación mecánica, pero que tienen factores de riesgo agregados de tromboembolismo pulmonar, o bien podemos incluir los que tengan un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² con oxigenoterapia nasal de alto flujo o ventilación mecánica, pero sin factores de riesgo agregados para tromboembolismo.^{2,5}

En riesgo intermedio vamos a contemplar a todos aquellos pacientes que tengan un índice de masa corporal menor de 30 kg/m², que no han necesitado de oxigenoterapia nasal de alto flujo o ventilación mecánica y que tengan o no, factores de riesgo agregados para tromboembolismo venoso. Por último, a los pacientes de bajo riesgo vamos a considerar a todos aquellos que nunca han sido hospitalizados con un IMC menor de 30 kg/m² y que no tengan factores de riesgo asociados a tromboembolismo.^{2,4,8}

Tabla 7. Factores de riesgo comunes de tromboembolismo por gravedad de riesgo.

Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none">- Accidente cerebrovascular isquémico.- Neurocirugía.- Malignidad.- Intubación postoperatoria.- Fracturas de huesos largos o procedimientos pélvicos.- Trauma.- Cirugía de médula espinal.
Riesgo Moderado
<ul style="list-style-type: none">- Anticonceptivos orales.- Trombofilia.- Inmovilidad por más de 3 días.- Insuficiencia cardíaca congestiva.- Infección que requiera acceso intravenoso.- Embarazo.- Cirugía mayor previa en menos de 7 días.
Bajo riesgo
<ul style="list-style-type: none">- Obesidad.- Fumado.- Venas varicosas.

- Inmovilidad por menos de 3 días.
- Cirugía laparoscópica.
- Cirugía menor de 30 minutos.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁵.

La prioridad en la práctica clínica debe ser orientada a diagnosticar de una manera rápida a los pacientes que posee un riesgo muy alto o alto riesgo para trombosis especialmente si ya se encuentran en una edad avanzada con comorbilidades u otras patologías asociadas, pacientes que tengan puntuaciones altas en la tomografía de tórax, el dímero D mayor de 3 ug/ml siempre va a estar asociado a un mal pronóstico por lo que siempre debemos tomar en cuenta este biomarcador para trombosis, junto con otras pruebas analíticas y además de que al estar asociada la infección por SARS-Cov-2 es otro de los factores con mayor predisposición para generar enfermedades trombóticas y también importante es individualizar cada paciente para poder llegar a una adecuada clasificación y ya que la patología del COVID-19 no siempre genera los mismos síntomas en todos los pacientes.^{1-4,8}

Otros factores de riesgo, que presentan la mayoría de la literatura, son los que se consideran genéticos y los adquiridos, de los cuales podemos resaltar:

Tabla 8. Factores de riesgo para padecer tromboembolismo pulmonar.

Cirugía	Cirugía mayor abdominal o pélvica. Artroplastia de rodilla o cadera. Postoperatorio en UCI.
Factores cardiovasculares	Hipertensión arterial. Insuficiencia cardíaca.

	<p>Cardiopatías congénitas.</p> <p>Tromboflebitis superficial.</p>
Factores obstétricos	<p>Embarazo avanzado.</p> <p>Cesárea.</p> <p>Puerperio.</p>
Factores farmacológicos	<p>Anticonceptivos.</p> <p>Terapia hormonal sustitutiva.</p> <p>Tamoxifeno.</p>
Problemas en extremidades inferiores	<p>Insuficiencia venosa.</p> <p>Fracturas de cadera, pelvis, fémur o tibia.</p>
Otros	<p>Accidente cerebrovascular agudo.</p> <p>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.</p> <p>ASMA.</p> <p>Viajes prolongados.</p> <p>Neoplasias ocultas.</p> <p>Obesidad.</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal.</p> <p>Diálisis.</p>
Neoplasia	<p>Abdominal o pélvica.</p> <p>Neoplasias.</p>
Inmovilización	<p>Hospitalización.</p> <p>Institución cerrada como centros penitenciarios o hogar de ancianos.</p>
Estados de hipercoagulación	<p>Policitemia Vera.</p> <p>Trombosis.</p> <p>Hernia de núcleo pulposo.</p> <p>Síndrome nefrótico.</p>

	Enfermedad de Behçet. Lupus eritematoso sistémico. Déficit de antitrombina. Proteína C. Proteína S. Mutaciones del factor V de Leiden.
Historia de ETV- TEP previo	Individuales o familiares.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia. ⁴

En cuanto a los estudios complementarios que podemos optar para apoyar nuestros diagnósticos tenemos la gasometría arterial en la cual podemos encontrar hipoxemia con hipocapnia y alcalosis respiratoria, aunque al no tener estos datos presentes tampoco se debe descartar la presencia de tromboembolismo pulmonar. En la radiografía de tórax puede presentarse normal y sabemos que pueden existir datos que suelen ser inespecíficos o bien sugerir otros diagnósticos diferenciales. El dímero D aumentado va a ser el biomarcador que con consistencia que va a presentar en los pacientes con un pronóstico muy negativo, además cabe destacar que tiene una sensibilidad de más de 95 % y una especificidad del 40 %. En el electrocardiograma podemos apoyarnos para descartar otros procesos y valorar la sobrecarga en el ventrículo derecho, que también puede presentarse normal, pero frecuentemente podemos encontrar una taquicardia sinusal y aunque sea de rara aparición podemos observar un patrón S1Q3T3.^{2, 4, 6, 8}

Tabla 9. Síntomas y signos clínicos para sospechar tromboembolismo pulmonar.

Síntomas	Signos
Disnea	Taquipnea >20 lpm
Dolor pleurítico	Taquicardia
Dolor en extremidades inferiores	Sibilancias / crépitos
Tos	Refuerzo del 2do tono
Hemoptisis	Ingurgitación yugular
Palpitaciones	Temperatura >38+C
Dolor anginoso	Trombosis venosa profunda
Síncope	Galope derecho

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁴.

Cabe destacar que siempre en la buena práctica clínica, debemos de individualizar cada paciente ya que muchos de estos signos y síntomas son inespecíficos, por lo que debemos hacer una buena historia clínica, orientada y ante la sospecha recordar estos aspectos que nos puedan orientar al diagnóstico de un tromboembolismo pulmonar.^{4,6}

En pacientes embarazadas un dímero D dentro de los parámetros normales tienen un valor de exclusión de tromboembolismo pulmonar, aunque si este que valor estuviera positivo, se deberá de realizar una ecografía venosa de extremidades inferiores y si esta da como resultado positivo ya sería una indicación para iniciar tratamiento con anticoagulantes orales, y se deberá de evitar pruebas de imágenes torácicas. Si el resultado de la ecografía en embarazadas fuera negativo, se deberá continuar con el estudio de las pacientes y se deberá realizar una tomografía computarizada, ya que se puede correr el riesgo de dejar ir el

diagnóstico de un tromboembolismo pulmonar por evitar el hecho de la exposición materna y fetal a la radiación que provoca esta prueba, por lo tanto, en riesgo beneficio que tendrá el paciente nos hace inclinarnos por realizar la tomografía.^{2,4}

El tratamiento se iniciará rápidamente una vez diagnosticado de tromboembolismo pulmonar y según sea la clasificación de la gravedad de su enfermedad y el riesgo de hemorragia. Se considera de primera elección heparinas de bajo peso molecular si el paciente está estable como, por ejemplo, Rivaxabán o Apixabán; pero si está inestable lo más adecuado es considerar fibrinólisis, y debemos de individualizar cada paciente y verificar si tiene alguna contraindicación absoluta para la anticoagulación o un alto riesgo para hemorragia, en eso casos lo más adecuado es valorar una trombectomía o colocar un filtro en la vena cava inferior.^{2,4,6}

Otra herramienta útil para el abordaje del paciente con sospecha de tromboembolismo pulmonar, son las escalas de Wells y Geneva:

Tabla 10. Puntaje clínico de Wells.

Wells score	Puntaje
Síntomas y signos clínicos de tromboembolismo pulmonar.	3
Probabilidad alta de tromboembolismo pulmonar.	3
Antecedentes de enfermedad tromboembólica.	1,5
Inmovilización de al menos 3 días o una cirugía en las 4 semanas previas a los síntomas.	1,5

Frecuencia cardiaca >100 lpm	1,5
Cáncer o tratamiento por malignidad los 6 meses previos a los síntomas	1
Hemoptisis	1

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁸.

En la escala de Wells con un puntaje de 0 podemos interpretar que la probabilidad clínica de tromboembolismo pulmonar se descarta, mientras que con un puntaje de 1 o 2 puntos la probabilidad clínica de nuestro paciente y con un puntaje mayor o igual de 3 puntos estaremos ante un escenario de un paciente con una probabilidad clínica de tromboembolismo alta.

Tabla 11. Puntaje clínico de Geneva.

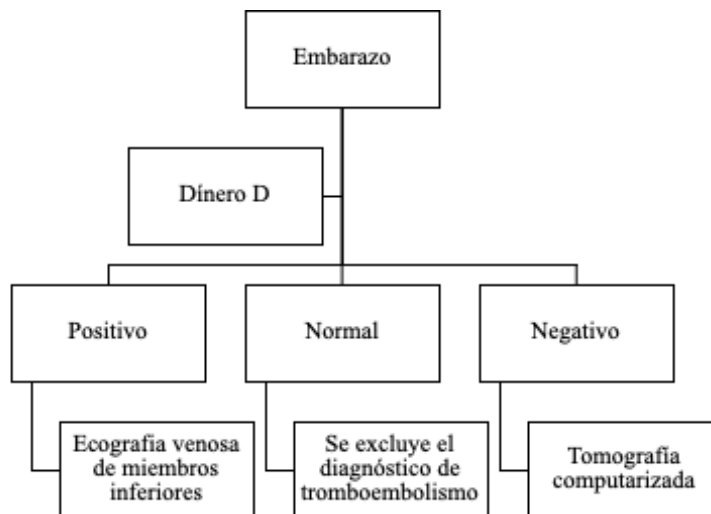
Geneva score	Puntaje
Frecuencia cardiaca > 95 lpm.	5
Dolor a la palpación de miembro inferior y edema unilateral.	4
Dolor de miembro inferior unilateral	3
Frecuencia cardiaca de 75 - 94 l pm.	3
Antecedentes de enfermedad tromboembólica.	3

Cirugía bajo anestesia general de miembros inferiores o fractura.	2
Malignidad o cáncer activo en menos de 1 año.	2
Hemoptisis.	2
Edad > 65 años.	1
Frecuencia cardiaca <75 l pm.	0

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁸.

En cuanto a la escala de Geneva, podemos interpretar a los pacientes con un puntaje de 0 a 3 puntos con una probabilidad clínica baja de padecer tromboembolismo pulmonar, mientras que un paciente que posee de 4 a 10 puntos en esta escala la probabilidad de padecer de algún evento tromboembólico es moderado, sin embargo, los pacientes que tengan 11 o más puntos con esta herramienta, nos traducirán que estamos ante una probabilidad muy alta de padecer de tromboembolismo pulmonar. ^{4, 5, 8}

Figura 1. Manejo de pacientes embarazadas con sospecha de tromboembolismo pulmonar.



Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁴.

Como habíamos mencionado, los pacientes que presentan los componentes de la triada de Virchow: estasis venosa, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad; están más propensos a padecer de un evento trombótico y estos factores también se pueden ver afectados lo aumentaría aún más el riesgo para tromboembolismo y a su vez, complica la evaluación de riesgo cuando se individualiza cada paciente. Estos factores los podemos clasificar entre los intrínsecos como lo son factores genéticos como anomalías y factores extrínsecos o adquiridos. Como pionera en nuestra práctica clínica debemos tomar en cuenta siempre la historia clínica, realizarla de una manera muy meticulosa, siempre orientada ya que no siempre los factores intrínsecos se han considerado previamente.^{5,6}

Tabla 12. Factores extrínsecos que influyen en el riesgo de tromboembolismo.

Mayor de edad.
IMC elevado.
Inmovilidad.
Fumado.
Insuficiencia cardíaca.
Malignidad.
Enfermedad inflamatoria intestinal.
Trauma.
Hospitalización.
Cirugía.
Catéter venoso central.
Anticonceptivos orales.
Embarazo.
Historia previa de tromboembolismo.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁵.

Los factores de riesgo que debemos de tomarle más importancias a la hora de aconsejar o sugerir a los pacientes mayor atención son el uso de tabaco, ya sea manera activa o pasiva, neoplasias malignas, la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia cardiaca

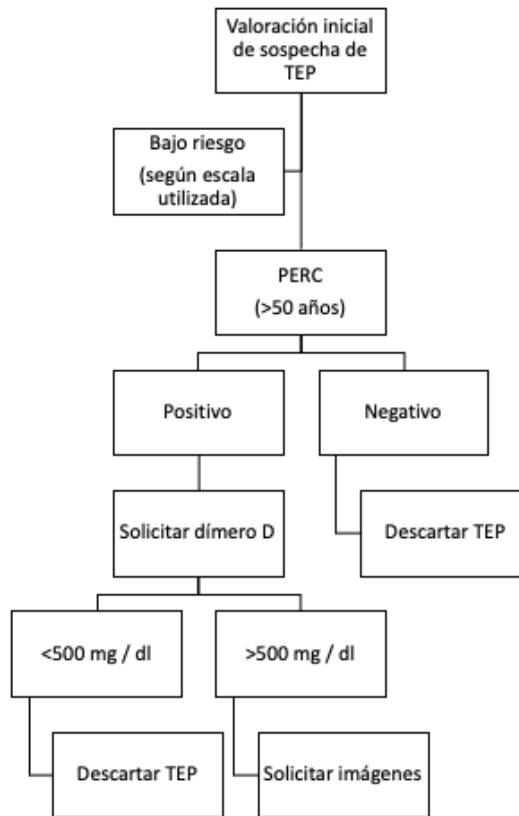
congestiva y los antecedentes de tromboembolismo previos, ya que representan más de un 20 % de tromboembolismo venoso perioperatorio recurrente en los pacientes que han tenido cirugías con un grado mayor de probabilidad de mortalidad posterior al mes de la operación. Además, estos factores de riesgo los podemos clasificar en categorías como lo son: riesgo bajo, riesgo moderado, riesgo intermedio y alto riesgo, que nos ayudan a tomar decisiones sobre la quimioprofilaxis antes de las cirugías que tendrán nuestros pacientes.^{5, 8, 18}

Tabla 13. Factores intrínsecos que influyen en el riesgo de tromboembolismo.

Factor V Leiden.
Deficiencia de proteína C.
Deficiencia de proteína S.
Deficiencia de antitrombina.
Datos de células falciformes.
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
Mutaciones de protrombina.
Antecedentes heredofamiliares de trombofilia.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ^{5,8}.

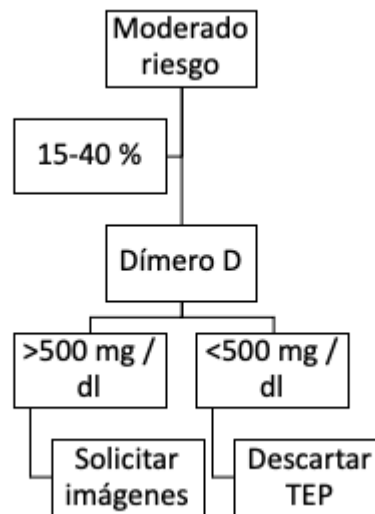
Figura 2. Valoración de sospecha de tromboembolismo pulmonar con un paciente de bajo riesgo según escala de Wells y Geneva.



Fuente: elaboración propia con base en la referencia ^{5,8}.

Una vez determinado que estamos ante un paciente de bajo riesgo para tromboembolismo pulmonar según la escala de Wells y Geneva, adicional a esto debemos utilizar la regla PERC, que es un criterio que nos permite descartar clínicamente a los pacientes de bajo riesgo, para así evitar la sobreutilización de recurso consumible ya se en hospitalización o en tratamiento innecesario, ya que estos casos se pueden manejar ambulatoriamente. El único requisito que deben de tener los pacientes es ser mayores de 50 años, de edad; en caso de tener una regla PERC negativa podríamos descartar la enfermedad de tromboembolismo pulmonar, pero al tenerla positiva debemos solicitar un dímero D, que al ser mayor de 500 mg / dl debemos solicitar estudios de imágenes que se explicará más adelante de acuerdo, valor de la filtración glomerular.^{4, 5, 8}

Figura 3. Valoración de sospecha de tromboembolismo pulmonar con un paciente de moderado riesgo según escala de Wells y Geneva.

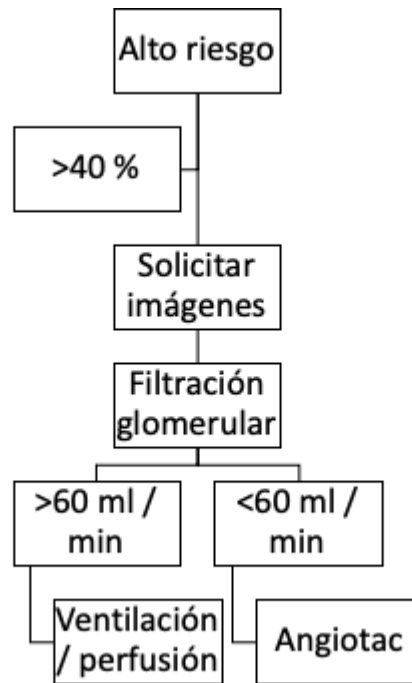


Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁵.

En caso de tener un paciente de moderado riesgo según la escala de Wells y Geneva, debemos solicitar el dímero D sin agregar otra escala u herramienta; y al igual que en bajo riesgo debemos de solicitar estudios de imágenes al tener un valor mayor de 500 mg / dl. Con la presencia de al menos un criterio positivo que impide descartar tromboembolismo pulmonar es indispensable la solicitud del dímero D, y dichos criterios son: ^{5, 8}

- Edad mayor de 50 años.
- Frecuencia cardiaca mayor de 100 l pm.
- Hemoptisis.
- Terapia con hormonas.
- Edema unilateral en las piernas.
- Saturación de oxígeno menor de 95% con respiración a/a.
- Cirugía o trauma reciente de menos de 4 semanas.

Figura 4. Valoración de sospecha de tromboembolismo pulmonar con un paciente de alto riesgo según escala de Wells y Geneva.



Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁵.

En caso de tener un paciente de alto riesgo según la escala de Wells y Geneva debemos de solicitar imágenes sin necesidad de otra prueba, test o la solicitud del dímero D. Y la prueba de imagen que vamos a solicitar va a depender de la tasa de filtración glomerular que tenga el paciente; si tenemos una tasa de filtración glomerular mayor de 60 ml / min debemos de verificar la ventilación / perfusión de nuestro paciente en donde si es normal podemos descartar la presencia de tromboembolismo pulmonar. Caso contrario si tenemos un paciente con una alta ventilación / perfusión en donde más bien nos indicaría que estamos ante la presencia de un tromboembolismo pulmonar y nuestro paciente necesita una terapia adecuada. Esta solicitud de imágenes aplica para los casos de bajo o moderado riesgo en caso de requerir.^{4, 5, 8}

Contraindicaciones:

Las contraindicaciones las podemos dividir entre absolutas y relativas. Dentro de las contraindicaciones absolutas podemos encontrar: hemorragia activa, hipertensión arterial severa descompensada, antecedentes de apoplejía hemorrágica, accidente cerebro vascular de origen desconocido, apoplejía isquémica en los 6 meses previos, neoplasias del sistema nervioso central, trauma mayor, cirugía o lesión en la cabeza en las tres semanas previas, diátesis hemorrágica, trastornos de la coagulación, falla hepática con marcada alteración del perfil de coagulación.^{2,6}

En cuanto a las contraindicaciones relativas podemos citar: Isquemia cerebral transitoria en los 6 meses previos, anticoagulación oral, embarazo o primera semana del puerperio, sitios de punción no susceptibles de compresión, reanimación traumática, hipertensión resistente al tratamiento, presión arterial sistólica >180 mmHg, hepatopatía avanzada, endocarditis infecciosa, úlcera péptica activa.⁶

Tabla 14. Escala de IMPROVE para calcular el riesgo de sangrado durante la trombo-profilaxis farmacológica.

Fármaco	AZM	CLQ	HCLQ	IFN-B	RDV
Acenocoumarol	😐	😊	😊	😊	😊
Apixaban	😐	😐	😐	😊	😊
Aspirina	😊	😊	😊	😊	😊
Clopidogrel	😊	😐	😐	😊	😊
Dabigatrán	😐	😐	😐	😐	😐

Dalteparina	😊	😊	😊	😊	😊
Edoxaban	😊	😊	😊	😊	😊
Enoxaparina	😊	😊	😊	😊	😊
Fondaparinux	😊	😊	😊	😊	😊
Heparina	😊	😊	😊	😊	😊
Rivaroxaban	😐	😐	😐	😊	😊
Estreptoquinasa	😊	😊	😊	😊	😊
Warfarina	😊	😊	😊	😊	😊
Leyenda					
😊	No mala interacción				
😐	Interacciones débiles y potenciales				
🔥	No usar				

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ¹⁰.

Complicaciones trombóticas:

En pacientes que tienen tromboembolismo pulmonar y además asociado a esto han adquirido la infección de COVID-19, han desarrollado una gran predisposición por desarrollar coagulopatías. La enfermedad por coronavirus cuyo agente causal es el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), se manifiesta clínicamente de manera asintomática o con síntomas leves. En los casos que desarrollan una frecuencia respiratoria menor de 30 respiraciones por minuto, una saturación arterial de

oxígeno menor del 93% en reposo, un cociente de presión arterial de oxígeno inspirado (PaO₂ / FiO₂) menor de 300 mmHG y/o infiltrado de más del 50% de los campos pulmonares en 24 a 48 horas; son considerados casos severos y pueden progresar a casos críticos en un 4,7 a 13,9 % de los pacientes. En caso de desarrollar un cuadro severo o crítico, clínicamente se presentaría un deterioro clínico rápido y una dificultad respiratoria aguda muy marcada, además de un shock séptico, junto con acidosis metabólica y coagulopatías; que incluye una coagulación intravascular diseminada y alteración de la tormenta de citocinas.^{4,11,14}

Según los estudios que revisamos en esta investigación, los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen alteraciones hematológicas relacionadas con coagulopatías de un 20 a 50 %. En estas alteraciones se incluyen el Dímero D elevado, tiempo de protrombina prolongado (TP), trombocitopenia y fibrinógeno bajo. Estos trastornos coagulo paticos se asocian específicamente a tromboembolia venosa, que son alteraciones hematológicas que se caracterizan por la presencia de eventos trombóticos más que hemorrágicos, asociados a coagulopatías.^{4,11,14}

En pacientes con COVID-19 y coagulopatías las alteraciones de laboratorio más frecuentes que vemos incluyen dímero D elevado en más de 0.5 mg/l, disminución del recuento plaquetario en menos de 150 x 10⁹/l y el tiempo de protrombina prolongado. En personas que desarrollan un cuadro severo o crítico tienen un empeoramiento de estos parámetros de laboratorio relacionados con la coagulación y predicen la necesidad de cuidados intensivos más agresivos. Por contraparte, la mejoría de estos valores junto con la estabilidad clínica sugiere una adecuada evolución de las patologías.^{4,11}

Por otra parte, por el aumento de los niveles del dímero D se presenta una disfunción endotelial, que es producto de la prolongación de los tiempos de coagulación, por la degradación de fibrina y trombina y por la trombocitopenia que conlleva a hipoxia y a los pulmones a congestionarse, además debido a la viscosidad vascular que se da por los fenómenos inflamatorios, se puede producir una oclusión microvascular.^{11,14}

Además, se puede presentar una trombosis de los catéteres centrales y eventos oclusivos vasculares como el evento cerebro vascular, isquemia de extremidades, entre otros que ocurren en la unidad de cuidados intensivos, que equivalentemente a esto se puede observar una respuesta procoagulante que se aumenta en la fase aguda de disfunción endotelial en donde reactantes de fase aguda como el factor VII, el factor von Willebrand y

el fibrinógeno se asocian a mayor riesgo de trombosis y se ven directamente relacionados con los niveles elevados de fibrinógeno.^{4,11,14}

Los pacientes que tienen infección por SARS-CoV-2 pueden estar predispuestos a tromboembolismos venosos o tromboembolismo arterial debido a una respuesta inflamatoria aumentada, por la inmovilización y por la hipoxia. Algunos estudios de biopsias post mortem en pacientes con COVID-19 evidencian depósitos trombóticos microvasculares típicos, que están ricos en plaquetas y que se sitúan en los pequeños vasos pulmonares y otros órganos de vital importancia para los seres humanos; no obstante, signos de hemólisis o esquistocitos en sangre no se han observado en ningún cadáver.^{11,14}

Las principales alteraciones de la hemostasia que están implicadas en la infección de COVID-19 son principalmente trombóticas y pueden presentarse en cualquier lecho vascular tanto en las arterias, como en las venas y la microcirculación, incluso aunque los pacientes estén con tratamiento anticoagulante como en la Unidad de Cuidados Intensivos. Considerando el concepto de trombosis, podemos decir que es una respuesta exagerada que lleva a la formación de trombos que obstruyen el flujo sanguíneo localmente, y una embolia es cuando este trombo se desprende del sitio en donde se originó, se traslada por el torrente sanguíneo y obstruye el vaso sanguíneo en otro tejido u órgano.^{4,11,14}

Entre las complicaciones que se pueden presentar con esta clínica podemos resaltar: La trombosis y la embolia pulmonar, que es la patología que más nos enfocamos en esta investigación y su combinación junto con la infección de COVID-19 en donde el 50% de los pacientes que tienen estas dos patologías presentaron la complicación de embolismo o trombosis pulmonar. En estudios de pacientes que fallecieron en la pandemia por a causa de COVID-19, se registraron en sus autopsias daño endotelial y endotelitis, trombosis generalizada, incluyendo micro trombos en los capilares y alvéolos esto como respuesta al incremento de la angiogénesis provocada por esta patología.^{11,14}

Algunos pacientes pueden presentar en sus inicios de infección por COVID-19, una disregulación de la hemostasia, por lo que registran una alta prevalencia de trombosis pulmonar sin haber tenido antecedentes de trombosis venosa profunda, micro trombosis diseminada y depósitos de fibrina difusos, esto ocurriendo primeramente en pulmón y diseminándose al resto del organismo.^{4,14}

Otra de las complicaciones que existen ligada a estas patologías es la trombosis al corazón, estudios demuestran que se puede observar en un 20% a un 38% la prevalencia de la lesión aguda de miocardio en estos pacientes. Por eso es tan importante solicitar exámenes de biomarcadores de daño cardiaco como la troponina ya que es de alta sensibilidad, así como la creatina cinasa miocárdica. Las afectaciones más comunes que mezclan estos síntomas son: miocarditis, trombosis coronaria microvascular, hipoxemia por el daño pulmonar, endotelitis, regulación negativa de ACE2, datos de inflamación y rupturas de las arterias coronarias que son la principal fuente de irrigación del corazón.¹⁴

Algunos pacientes han presentado sintomatología neurológica como, por ejemplo, eventos cerebro vasculares, isquemia aguda, y trombosis del seno venoso; por lo que la trombosis del cerebro es otra complicación a tomar en cuenta con la mezcla de estas patologías. Los estudios hacen más énfasis en la trombosis venosa cerebral ya que se encontró una incidencia del 2,8% al 5,7% en la mayoría, y se reportó una hemorragia cerebral en distintos grados de severidad.^{4, 14}

Ciertos casos demostraron que el virus del COVID-19 ingresaron al cerebro por transporte axonal a través de la lámina cribosa del etmoides, presentando como principal sintomatología la anosmia y de eso modo infectando las células cerebrales adyacentes que poseen un receptor de ACE2, sin embargo aún continúan en estudio ya que sus hipótesis son controversiales ya que muchos consideran que la fisiopatología de esta complicación se puede explicar por el daño sistémico que, entre muchas cosas, disminuye ACE2 y al mismo tiempo desequilibra la vasodilatación, causando una neuro inflamación, aumentando el estrés oxidativo y produciendo una respuesta trombótica.^{4,11,14}

El embarazo es por sí solo una complicación de eventos trombóticos en la mujer y al tener mezclado en sus síntomas la infección por COVID -19 se aumenta el riesgo, y se asocia a abortos espontáneos, preeclampsia, muerte fetal y parto prematuro. Además, se han reportado casos, en donde mujeres embarazadas que además también están infectadas por SARS-CoV2, tienen cambios histológicos patológicos en la placenta produciendo mala perfusión vascular como por ejemplo arteriopatía decidual trombos inter vellosos, aumentando el riesgo de morbimortalidad perinatal por la anormalidad en la oxigenación dentro de este espacio intervelloso.^{4,14}

En otras investigaciones de placentas de pacientes con COVID-19 se concluyó que la trombosis se debió a un efecto sistémico y no local ya que no se evidenció la activación del complemento en los vasos trombosados fetales ni se demostró la infección del virus en la placenta; sin embargo por la prontitud que se eliminaron estos órganos se imposibilitó la continuidad de los estudios, por lo que la falta de evidencia se hizo presente y por ende se descartó la posibilidad de infección y transmisión del virus de la madre al feto a través de la placenta.^{11,14}

En condiciones normales la placenta produce sus propios mecanismos de defensa y al tener algún virus o condición que la afecte, se predispone a la formación de trombos para evitar hemorragias. Además, adicional a esto produce PAI-2 que es un inhibidor del t-PA que es exclusivo del trofoblasto placentario y de macrófagos en una medida muy reducida, sin embargo, si posee altos niveles de factor tisular. Por ende, se puede explicar que en mujeres embarazadas con COVID-19 tienen mayor predisposición a la trombosis placentaria ya que se genera un estado trombolítico inherente al embarazo y un efecto protrombótico al estar estas patologías combinadas.¹⁴

La trombosis venosa profunda es otra de las complicaciones más frecuente, se presenta hasta en un 58% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en los estudios de las autopsias realizados por el doctor Wichmann en el año 2020, y en los cuales no se reportó ninguna sospecha de tromboembolismo o riesgo de, antes de la muerte.^{4,14}

Atípicamente se encontraron casos en donde las pacientes embarazadas con COVID-19 presentaron síntomas distintos como trombosis en las venas ilíacas externas, además de un predominio en la afectación de la vena ilíaca izquierda hasta el nivel donde se presenta la bifurcación de las venas ilíacas comunes y también trombosis de las venas safenas superficiales y pequeñas y particularmente no se presentó una trombosis pulmonar, por lo que en muchos estudios se considera el tromboembolismo pulmonar como un signo clínico asociado al COVID-19.^{4,11,14}

Y para mencionar otra de las complicaciones más comunes que se presentó en los estudios de pacientes con tromboembolismo pulmonar, en el estudio del doctor Klok y colaboradores, los pacientes estudiados presentaron en su mayoría trombosis arterial en donde se reportaron casos severos que rápidamente desarrollaron isquemia progresiva de miembros inferiores así como la formación de trombos aórticos móviles, en donde se

destacan casos de pacientes mayores de 60 años en donde presentaron oclusión aórtica aguda de la aorta infrarrenal que se extendía hasta las ilíacas comunes, además de trombosis de la aorta torácica descendente con oclusión embólica de la arteria mesentérica superior pero sin tener evidencia de aterosclerosis; por lo que se concluyó que los pacientes que son susceptibles pueden presentar trombos en la circulación arterial. Cabe destacar que los pacientes que sufrieron la infección por COVID-19, presentaron complicaciones principalmente tromboembólicas venosas e infarto agudo de miocardio asociado, no obstante, los estudios continúan ya que la evidencia también mostró un incremento de las complicaciones vasculares en pacientes críticos en donde ya se había diagnosticado una trombosis arterial periférica aguda.^{4,14}

Consideraciones coagulopáticas:

Es importante constatar que la medición de los parámetros de coagulación orienta al médico a seguir cómo evoluciona el paciente, a su vez estos parámetros pueden variar de los 7 a los 14 días luego que se es diagnosticada la infección como tal. Existe cierta pericia científica que identifica los procesos en los que se ve alterada la coagulación como una combinación entre CID de bajo grado y una microangiopatía trombótica pulmonar que ocurre en los alvéolos.¹¹

Cerca del 0 al 50 por ciento de los pacientes infectados con COVID-19 llegan a tener alguna alteración en estos parámetros. La Sociedad Internacional de Hemostasis y Trombosis (ISTH) propone como saber si existen el inicio de CID relacionada con procesos de sepsis mediante ciertos criterios en donde participa:

*Recuentos de plaquetas entre 100-150

*PT-INR en rangos de 1.2-1.4

*Puntaje SOFA de 1 o mayor a 2 (evaluación secuencial de disfunción orgánica, asociada a sepsis

*Puntaje total SIC 8(coagulopatía inducida por sepsis).¹¹

Abordaje:

Cada tratamiento va a ser dirigido dependiendo del resultado en las escalas de riesgo antes explicadas. Cuando damos una trombo-profilaxis ambulatoria en un paciente que también cursa con infección de COVID 19, antes de dar alta y mandar confinamiento domiciliario, se debe reevaluar las escalas de riesgo. En la escala de PADUA a pesar de ser elaborada para pacientes hospitalizados, nos da un panorama asertivo para pacientes ambulatorios por COVID-19. Considerando una puntuación de 0 a 3 puntos la incidencia esperable del enfermedad trombótica es del 0.3% y cuando es de 4 o más puntos es del 11%; en estos casos lo recomendable es dar trombo-profilaxis farmacológica, sin embargo antes de iniciar este tratamiento se debe de aplicar la escala de IMPROVE, siempre y cuando la puntuación sea menor de 7 puntos ya que nuestro paciente tendría alto riesgo de sangrado y esto sería una contraindicación para el uso de profilaxis farmacológica; en estos casos el tratamiento sería con medidas mecánicas y complementarias.^{1,2}

El tratamiento de primera línea recomendado, por su efecto antiinflamatorio y por su poca o nula interacción con otros fármacos son las heparinas, que son aún más usados como primera elección en pacientes que han tenido o están con infección de COVID-19. No obstante debemos de tomar en cuenta que tipo de paciente estamos prescribiendo administración parenteral ambulatoriamente, ya que nos podemos enfrentar a un caso de mala adherencia al tratamiento, por lo que debemos orientar y motivar a seguir la terapéutica al pie de la letra; en caso de ver reflejada una situación de este tipo o pacientes inadecuados, podemos otorgar la posibilidad de ofrecer anticoagulantes orales directos (ver tabla 3), siempre y cuando no estén contraindicados en estas situaciones.¹

Tabla 15. Anticoagulantes orales directos.

Fármaco	Dosis	Esquema
Rivaroxabán	10 mg QD	15 mg BID durante 3 semanas y luego 20 mg QD
Apixabán	2,5 mg BID	10 mg BID durante 7 días y luego 5 mg BID
Dabigatrán	75-110 mg BID VO	HBPM SC BID durante 5-7 días y luego Dabigatrán 150 mg BID VO

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ¹.

Si los pacientes ya recibieron anticoagulación parenteral con Rivaroxabán por 3 semanas, o bien con Apixabán por una semana se puede pensar en dar la dosis de mantenimiento desde el inicio y siempre recomendar dar con alimentos.¹

Es importante recomendar a los pacientes la actividad física, así sea una caminata diaria y ejercicios donde se vea involucrada la activación de los gastrocnemios y también mantener una adecuada hidratación diaria. Y debemos de dar seguimiento por telemedicina a las 72 horas y a los 7 días para ver si podemos identificar algún factor de riesgo o bien poder hacer una modificación, antes de citar presencialmente a los 15 días; que es el tiempo recomendado para observación, ya sea para mantener el mismo tratamiento o modificarlo dependiendo de la evolución y la adherencia a este.¹

Terapia antitrombótica y seguimiento

Es fundamental como mejorar la tecnología para entender a los pacientes con COVID-19 que tienen enfermedad trombotica. Hay varias formas en que la pandemia puede afectar la prevención y tratamiento de enfermedades tromboticas y tromboembolicas. Para introducir ya sea de forma directa o indirecta este tipo de infección aumenta la hipoxia y predispone a eventos de hipercoagulabilidad. Por otra parte, la respuesta inflamatoria grave, los factores de riesgo y los cuadros de peor pronóstico, pueden predisponer aún más el evento trombotico como tal.^{25,27}

Por otro lado, pueden existir interacciones farmacológicas entre los agentes antiplaquetarios y los fármacos utilizados en la anticoagulación mientras se realizan más investigaciones. También se debe tomar en cuenta que las medidas sociales como el distanciamiento, así como la disposición de los recursos y la forma de trabajo del equipo humano en salud puede provocar que no exista una buena atención para los pacientes que no tienen COVID-19.^{25,27}

Tabla 16. Clasificación de los regímenes anticoagulantes por intensidad.

Profiláctico
Apixaban 2.5 mg, PO BID (con intención de profilaxis de TEV)
Bemiparina 3500 U, SC OD
Betrixaban 80 mg, PO OD
Betrixaban 160 mg, PO OD
Dabigatrán 220 mg, PO OD
Dalteparina 5000 U, SC OD
Enoxaparina 30 mg (3000 U), SC OD (para GFR 15-30)
Enoxaparina 30 mg (3000 U), SC BID (para IMC ≤ 40 kg/m ²)
Enoxaparina 40 mg (4000 U), SC OD
Enoxaparina 40 mg (4000 U), SC BID (para IMC ≤ 40 kg/m ²)

Fondaparinux 2,5 mg, SC OD

Heparina no fraccionada 5000 U SC BID

Heparina no fraccionada 5000 U, SC TID

Heparina no fraccionada 7500 U, SC BID (para IMC ≤ 40 kg/m²)

Nadroparina 2850 U, SC q24h (postoperatorio de cirugía general)

Nadroparina 5700 U, SC cada 24 h (pacientes médicos de alto riesgo ≥ 70 kg)

Nadroparina 3800 U, SC q24h (pacientes médicos de alto riesgo ≥ 70 kg o posoperatorio de cadera cirugía de reemplazo)

Rivaroxaban 10 mg, PO OD

Tinzaparina 3500 U, SC OD

Tinzaparina 4500 U, SC OD

Tinzaparina 75 U/kg SC OD

Intermedio

Enoxaparina 0.5 mg/kg (50 U/kg), SC BID (si CrCl ≥ 30 mL/min)

Enoxaparina 0,5 mg/kg (50 U/kg), SC OD (si CrCl ≥ 30 ml/min)

Enoxaparina 30 mg (3000 U), SC BID (para IMC ≤ 40 kg/m²)

Enoxaparina 40 mg (4000 U), SC BID (para CrCl ≥ 30 mL/min e IMC ≤ 40 kg/m²)

Enoxaparina 60 mg (6000 U), SC BID (para CrCl ≥ 30 mL/min e IMC ≤ 40 kg/m²)

Heparina no fraccionada 7500 U, SC TID

Dalteparina 5000 U, SC BID

Terapéutico

Acenocumarol, PO (objetivo INR 2.0-3.0 o mayor)

Apixabán 5 mg, PO BID

Apixabán 10 mg, PO BID

Argatroban, IV para apuntar al rango terapéutico de aPTT según las pautas institucionales

Bemiparina 5000 U, SC OD (si pesa ≥ 50 kg y CrCl ≥ 30 mL/min)

Bemiparina 7500 U, SC OD (si pesa 50-70 kg y CrCl ≥ 30 mL/min)

Bemiparina 10000 U, SC OD (si pesa 70-100 kg y CrCl ≥ 30 mL/min)

Bemiparina 115 U/kg, SC OD (si pesa <100 kg y CrCl <30 mL/min)

Bivalirudina, IV para apuntar al rango terapéutico de aPTT según las pautas institucionales

Dabigatrán 75 mg, PO BID (si CrCl 15-30 mL/min)

Dabigatrán 110 mg, PO BID (AF: edad <80 años, o 0,75 años y 1 o más factores de riesgo para sangrado)

Dabigatrán 150 mg, PO BID (si CrCl <30 ml/min)

Dalteparina 100 U/kg SC BID

Dalteparina 150 U/kg, SC OD

Dalteparina 200 U/kg, SC OD

Edoxaban 30 mg, PO OD (#60 kg, CrCl 15-50 mL/min)

Edoxaban 60 mg, PO OD (peso <60 kg y CrCl <50 ml/min)

Enoxaparina 0.8 mg/kg, SC BID (para BMI <40 y CrCl <30 mL/min)

Enoxaparina 1 mg/kg (100 U/kg), SC BID (para CrCl <30 ml/min)

Enoxaparina 1,5 mg/kg (150 U/kg), SC OD (para CrCl <30 ml/min)

Enoxaparina 1 mg/kg (100 U/kg), SC OD (para CrCl, 30 mL/min)

Tinzaparina 175 U/kg, SC OD

Fluindiona, PO (objetivo INR 2.0-3.0 o mayor)

Fondaparinux 5 mg, SC OD (si peso <50 y CrCl <50 mL/min)

Fondaparinux 5 mg, SC OD (si peso 50-100 kg y CrCl 30-50 mL/min)

Fondaparinux 7,5 mg, SC OD (si pesa 50-100 kg y CrCl <50 ml/min)

Fondaparinux 7,5 mg, SC OD (si pesa <100 kg y CrCl 30-50 ml/min)

Fondaparinux 10 mg, SC OD (si pesa <100 kg y CrCl <30 ml/min)

Heparina no fraccionada, IV para alcanzar el rango terapéutico objetivo según las pautas institucionales o actividad anti-Xa 0.3-0.7 UI/mL

Heparina no fraccionada 250 U/kg, SC cada 12 h

Nadroparina 86 U/kg, SC cada 12 h (para el síndrome coronario agudo)

Nadroparina 171 U/kg, q24h (para tratamiento de TVP)

Phenprocumon, PO (objetivo INR 2.0-3.0 o mayor)

Rivaroxaban 15 mg, PO BID

Rivaroxaban 15 mg, PO OD (para GFR 15-50 en pacientes con FA)

Rivaroxaban 20 mg, PO OD
 Warfarina, PO (objetivo INR 2.0-3.0 o mayor)

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ¹⁻²⁷.

FA, fibrilación auricular; aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada; BID, dos veces al día; IMC, índice de masa corporal; CrCl: aclaramiento de creatinina; FG: tasa de filtración glomerular; INR, razón internacional normalizada; OD, una vez al día; PO, oral; postoperatorio, posoperatorio; q12h, cada 12 horas; q24h, cada 24 horas; SC, subcutáneo; TID, 3 veces al día.

Tabla 17. Resumen de eventos trombóticos y tromboembólicos durante los brotes virales.

Mecanismos propuestos	Tipo de evento	Datos epidemiológicos
SARS		
Liberación de citoquinas inflamatorias	TEV	Análisis retrospectivo de 46 pacientes mostro 11 eventos de TVP y 7 de EP De 8 pacientes que se encontraban en la UCI se documentó por autopsia EP en 4 y con TVP
Enfermedad de mal pronóstico	Eventos trombóticos arteriales	De 75 pacientes, 2 pacientes fallecieron de IAM. Paciente con NSTEMI que

		recibió PCI y que posteriormente desarrolló STEMI varias horas más tarde
Factores de riesgo comunes	Otro	Pacientes que desarrollaron ACV de tipo isquémico de arteria grande con DIC. También se documenta elevaciones subclínicas de aPTT
Caminando		
Mecanismo no especificado parecido al SARS con elevación de las citoquinas inflamatorias	Otro	Varios pacientes con MERS informaron que tenían coagulopatía de consumo
Modelos murinos transgénico evidencian trombosis microvascular		
Influenza		
Posible inicio pulmonar Inflamación aguda y disminución de movilidad de pacientes hospitalizados Posible trombosis por	TEV	Se asoció la baja en casos de TVP por la vacunación y se vio poca prevalencia en pacientes que tenían anticoagulación profiláctica

ruptura de placa de ateroma Agregación plaquetaria sobre la placa de ateroma	Eventos trombóticos arteriales	Se documento IAM en periodos posteriores a la influenza, además se registraron eventos trombóticos arteriales STEMI
	Otro	La DIC se ha descrito con la infección por influenza en varios casos
COVID-19		
Comprensión mecanicista evoluciona	TEV	Se describieron varios casos de este padecimiento he inclusive llegaron a tener las etapas críticas de la enfermedad
Factores inflamatorios pueden incluir la liberación de citoquinas, enfermedades críticas y factores de riesgo	Eventos trombóticos arteriales	Aumento de riesgo trombótico
SARS-CoV-2 se une a células que expresan enzima convertidora de angiotensina 2	Otro	Valores de dímero D y PT significativamente altos y siempre se asoció a tener mal pronóstico

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ^{2,25,27}.

SCA: síndrome coronario agudo / aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada/ DIC: coagulación intravascular diseminada/ TVP: trombosis venosa profunda/ UCI: unidad de

cuidados intensivos/ MERS: síndrome respiratorio de oriente medio/ NSTEMI: infarto del miocardio sin elevación del ST/ ICP: intervención coronaria percutánea/ STEMI: infarto del miocardio con elevación del ST

COVID-19 marcadores de lesión miocárdica y enfermedad trombótica

La troponina elevada se asocia con mal pronóstico en el COVID-19 sin embargo este marcador si se eleva debe de ser de exclusión para variedad de padecimientos como lo son la lesión miocárdica, el deterioro de la función renal, miocarditis, embolia pulmonar y el IAM tipo 1 y 2.^{25,27}

Papel de anticoagulación terapéutica empírica sin diagnóstico de TEV

Algunos médicos usan la anticoagulación parenteral en dosis de intermedias a completas como rutina para coadyuvar al tratamiento de COVID-19 para prevenir trombosis microvascular, esto pese a que no existen pruebas contundentes sobre dicho progreso de la enfermedad, pero por la clínica y las complicaciones a nivel de inflamación y microvascular se pueden utilizar estas terapias.^{25,27}

COVID-19 y terapias intervencionistas para TEV

Los equipos de respuesta EP permiten manejar de manera más integral los pacientes con riesgo intermedio y alto. Durante el proceso pandémico estos equipos debían de actuar de manera electrónica utilizando la telemedicina y estudiando los datos mínimos disponibles para que existiera una menor tasa de mortalidad y de ser posible utilizar terapias que son utilizadas de manera rutinaria para TEV. Por lo que el uso de catéter solo se utilizó para tratar pacientes en estado crítico. Aun, así, pacientes que tienen contraindicaciones

absolutas y que necesitaban un filtro de vena cava inferior y para evitar estos escenarios siempre se agota hasta el punto máximo el ofrecer terapia anticoagulante. Los pacientes que tienen un riesgo intermedio o moderado deben de ser siempre monitorizados para ofrecer la terapia farmacológica de ser posible.^{25,27}

COVID-19 y terapia trombotica para SCA

En este tipo de presentaciones como existe ruptura de placa se debe administrar terapia anticoagulante dual y la anticoagulación completa según varias guías de nivel internacional como la AHA. En pacientes que tienen riesgo de hemorragias se debe tener en cuenta el uso de terapias con agentes antiplaquetarios menos potentes como el clopidogrel. De igual manera debemos de tener en cuenta las interacciones farmacológicas entre los fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes. Los fármacos antitrombóticos parenterales por lo general no tienen interacciones importantes.^{25,27}

Tabla 18. Análisis de pacientes hospitalizados por COVID-19 que requieren tromboprofilaxis.

Área	Comentario
Pacientes con COVID-19 leve	
determinar la mejor evaluación para evaluar riesgos en el caso de pacientes ambulatorios y que tengan riesgo de sufrir TEV	Incluyen modelos de Caprini, IMPROVE, Padua y otros de evaluación de riesgo en el caso de TEV
Observar si existe incidencia de enfermedad aterotrombótica con base a los riesgos poblacionales como tal	

Pacientes con COVID-19 de moderado a grave (hospitalizados)	
Determinar si existe algún factor de predicción para TEV si presentan algún grado de insuficiencia respiratoria o inestabilidad hemodinámica y factores sugestivos de TVP en miembros inferiores o superiores	Se necesitan datos prospectivos de cohortes multicéntricos y observacionales
Desarrollo de algoritmo apropiado para diagnóstico de TEV para grupo de pacientes infectados con covid	El Dímero D es elevado en muchos pacientes hospitalizados, aunque el valor negativo puede ser de utilidad. En algunos casos de COVID-19 que tienen hipoxia se debe evaluar el parénquima pulmonar. Los problemas no resueltos incluyen varias pruebas diagnósticas y más si el paciente se encuentra en estado crítico como por ejemplo la utilización ultrasonográfica de ser posible
Determinar duración óptima de la anticoagulación profiláctica	Se puede utilizar ultrasonido
Determinar dosis óptima de fármacos anticoagulantes en grupos poblacionales con factores de riesgo como la obesidad o la enfermedad renal crónica	Según peso y aclaramiento endógeno de la creatinina
Determinar si la HBPM constituye un método de profilaxis	
Determinar método para estratificar el	Se debe sopesar sobre riesgo de hemorragia

riesgo y la profilaxis de la TEV tras ser egresado del hospital	y se pueden utilizar modelos como IMPROVE, Caprini y Padua
Determinar uso rutinario de dosis altas de anticoagulantes profilácticas y si de verdad aporta un beneficio para los pacientes infectados	Monitorizar factores como la actividad anti-Xa o los tiempos de coagulación
Determinar incidencia y predictores de IAM tipo 1 en pacientes con COVID-19 y comparar resultados con pacientes no infectados	
Determinar el potencial de ciertos agentes utilizados como por ejemplo danaparoid, fondaparinux y sulodexiden pacientes con COVID-19 en estado severo a grave	
Pacientes con COVID-19 moderado o grave y sospechosa o confirmación de coagulación intravascular diseminada en pacientes hospitalizados	
Determinar si se justifica la profilaxis farmacológica de TEV o anti coagular en dosis baja o estándar de HNF o HBPM y si tiene o no hemorragia	Determinar dosis, si tiene inmovilidad o riesgo de sangrado
Determinar si se debe considerar variables clínicas adicionales en contexto de coagulación intravascular diseminada para ayudar a estratificar riesgo y evaluación pronóstica	
Determinar utilidad de intervenciones incluido los concentrados de antitrombina	

Pacientes sin COVID-19 pero con comorbilidades y confinados a domicilio durante la pandemia	
Determinar el mejor método para detectar y estratificar riesgo para considerar profilaxis de TEV	Utilizando alguno de los modelos sugeridos como por ejemplo IMPROVE, Padua y Caprini
Realizar estudios poblacionales para determinar tendencias en la incidencia de resultados de enfermedad trombótica	Aunque la medicina puede ayudar a controlar el COVID-19 se debe tomar en cuenta las demás patologías no transmisibles

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ^{25,27}.

Enfermedad crítica con SARS-CoV-2 y manejo de agentes antitrombóticos

El riesgo de tener alguna complicación trombótica aumenta cuando el paciente se encuentra en estado crítico, ya que además de los trastornos en homeostasis que tenga el paciente, la inmovilidad, la ventilación mecánica y la colocación de catéteres contribuyen a que su riesgo aumente. El déficit en los parámetros de nutrición y la disfunción hepática también puede interferir con los factores de la coagulación.^{25,27}

Los pacientes clínicamente enfermos pueden llegar a tener alteraciones en la farmacocinética que requieran ajustes en la anticoagulación todo esto debido a factores como por ejemplo la absorción del metabolismo y la eliminación.^{25,27}

La anticoagulación aplicada de manera parenteral se recomienda para la mayoría de los casos donde ya se conoce de manera crónica un paciente. La HNF se puede utilizar en pacientes previstos o con cierto deterioro de la función renal. Si no existe algún procedimiento urgente la HBPM es una buena alternativa.^{25,27}

Los pacientes que requieren ECMO con frecuencia necesitan anticoagulación para mantener cierta permeabilidad más que todo por configuraciones de flujo bajo. Se desconoce

la tasa de complicaciones, pero la trombosis y la hemorragia pueden llegar al 53% y 16% de manera respectiva específicamente en casos de insuficiencia respiratoria. A pesar de estos no existen buenos datos estadísticos para recomendar anticoagulación a pacientes que requieran ECMO.^{25,26}

Consideraciones antitrombóticas para pacientes con coagulación intravascular diseminada:

Este padecimiento es común en pacientes con enfermedades críticas incluyendo a los que tienen COVID-19, no está claro si esta enfermedad tiene características únicas de activar de manera directa la coagulación. Para diagnosticar la CID se puede realizar de mejor manera mediante la calculadora ISTH DIC. El control de laboratorio de manera regular sobre el recuento de plaquetas, PT, dímero D y fibrinógeno es importante para diagnosticar empeoramiento clínico de alguna enfermedad coagulopatía como en este caso. El primer paso para tratar la CID es identificar y tratar las condiciones subyacentes. Si existe alguna infección debe de tratarse de manera agresiva.^{25,27}

Se debe prevenir el TEV mediante la profilaxis con HBPM ya que esto disminuye la generación de trombina y modifica el curso de la CID. Los agentes antiplaquetarios de acción prolongada se deben quitar en pacientes con CID y solo dejarlo si es muy necesario. Para pacientes con enfermedad de COVID de estadio moderado o grave se debe individualizar en caso de que se requiera utilizar terapia antiplaquetaria dual. Es razonable utilizar terapia antiplaquetaria si el recuento de plaquetas es más de 50.000, se debe reducir si el recuento plaquetario está entre 25.000 y 50.000 y se debe eliminar si el puntaje de plaquetas es menos de 25.000 y a pesar de esto siempre se debe de individualizar cada caso.^{25,27}

Manejo de sangrado

El sangrado en pacientes con COVID-19 es poco común, pero cuando este ocurre en pacientes que tienen adicionado la CID se debe tener en cuenta que se pueden usar productos sanguíneos y hemoderivados y siempre medir los tiempos de coagulación y utilizar derivados sanguíneos en caso de ser necesario.^{25,27}

Síndrome inflamatorio multisistémico:

Tabla 19. Criterios MIS-C y PIMS-TS.

Criterios	Centro para el control y prevención de enfermedades	OMS	RCPCH
Población	Edad menor a los 12 años	Edad menor a los 20 años	Niños
Manifestaciones clínicas	Fiebre mayor a 38 °C que dura más de	Fiebre de por lo menos de 3 días de	Fiebre mayor a 38.5 y evidencia de

	<p>un día y fiebre subjetiva que duras más de 24 horas y con evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización y que puede tener afectación de por lo menos 2 o más órganos (multisistémico)</p>	<p>evolución y 2 de los siguientes: Erupción o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies)</p> <p>Hipotensión o shock</p> <p>Características de función miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias, incluidos hallazgos ecocardiográficos o troponina /NT. Pro- BNP elevado)</p> <p>Evidencia de coagulopatía (por tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial o dímero D</p>	<p>disfunción mono o multisistémica</p>
--	--	--	--

		elevados) Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómito y dolor abdominal	
Datos de laboratorio que sugieran inflamación	1 o más de los siguientes marcadores: PCR, velocidad de eritrosedimentación globular, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, LDH, interleucina 6, neutrófilos, albúmina disminuida, linfocitos	Marcadores elevados de inflamación	Evidencia de datos de inflamación
Pruebas de SARS- CoV2	Positivo para infección actual o reciente de SARS- Cov-2 por reacción de la cadena de	Evidencia de COVID-19 o probable contacto con pacientes positivos	Prueba de SARS- Cov-2 positiva o negativa

	<p>polimerasa con transcriptasa inversa, serología o prueba de antígeno o exposición acaso sospechoso o confirmado de COVID-19 dentro de 4 semanas anteriores al inicio de los síntomas</p>		
<p>Evaluación de diagnóstico alternativo</p>	<p>Y ningún diagnóstico plausible alternativo</p>	<p>y ninguna otra causa microbiana</p>	<p>exclusión de cualquier otro agente antimicrobiano</p>

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ²⁶

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque de la investigación:

Es el origen principal por el que se realiza el estudio desde la definición del tema hasta el planteamiento como tal. Esta investigación es de carácter mixto.²⁴

Esta investigación lo que busca es realizar una revisión bibliográfica acerca del uso de terapias anticoagulantes y sus variantes farmacológicas, como trombo-profilaxis y manejo de condiciones trombóticas para el abordaje y seguimiento de pacientes adultos enfermos de COVID-19 y su implementación en la atención médica brindada en instituciones de salud costarricense¹.

3.2 Tipo de investigación:

El diseño de la presente revisión o investigación se basa en la teoría fundada o fundamentada, realizándose mediante la revisión bibliográfica de distintas publicaciones internacionales como lo más usado a nivel nacional. Es una investigación cualitativa.¹

En el aspecto fenomenológico, esta investigación busca identificar el posible beneficio del de terapias anticoagulantes y sus variantes farmacológicas, como trombo-profilaxis y manejo de condiciones trombóticas para el abordaje y seguimiento en pacientes positivos para COVID-19, ya que en muchas publicaciones se menciona que la actividad del virus en el organismo utiliza los mismos elementos utilizados por dichos medicamentos, por lo que podría tener alguna relación¹.

3.3 Fuentes de información:

Además, se hizo una búsqueda de antecedentes nacionales en páginas de internet de instituciones de Costa Rica como el Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social y el BINASSS¹.

El año de publicación que prevalece en las publicaciones utilizadas es el 2020⁴.

3.4 Población y Muestra:

Población: Conjunto que conforma todos los elementos del estudio (todas las unidades de observación).²⁴

Muestra: Número determinado de elementos que van a estudiarse para ayudar a precisar más la investigación el cual es extraído por procedimiento técnico.²⁴

La revisión bibliográfica realizada se basa en muestras no probabilísticas variadas obtenidas en publicaciones de expertos y provenientes de países europeos y del continente americano. Dichas muestras son de tipo teóricas, no homogéneas, en cadenas o redes ya que los estudios realizados fueron tomados por otros autores para sustentar sus evidencias respecto al uso de tratamientos anticoagulante en pacientes positivos con COVID-19 y los beneficios de estos y se obtienen de referencias de tipo teóricas o conceptuales que confirman que el uso de estos fármacos y sus variantes son beneficios para tratar a los pacientes con tromboembolismo pulmonar con COVID-19 y así reducir la mortalidad o gravedad de la presentación del virus en ellos¹.

3.5 Criterios de búsqueda

Objetivo	Descriptor	Motores de búsqueda	Período de estudio	Idioma
Describir la fisiopatología de las alteraciones en coagulopatía más comunes en personas con COVID-19 así	Fisiopatología de alteraciones Coagulopáticas	Google académico Scielo PubMed Elsevier Radelyc	2019-2022	español/inglés

como sus tratamientos médicos implementados de forma más frecuente.	Tratamiento médico	Google académico Scielo PubMed Elsevier Radeliyc	2019-2022	español/inglés
Identificar los factores de riesgo, interacciones medicamentosas, contraindicaciones en pacientes con tromboembolismo pulmonar.	Factores de riesgo	Google académico Scielo PubMed Elsevier Radeliyc	2019-2022	español/inglés
	Interacciones medicamentosas	Google académico Scielo PubMed Elsevier Radeliyc	2019-2022	español/inglés
	Tromboembolismo pulmonar	Google académico Scielo PubMed Elsevier Radeliyc	2019-2022	español/inglés

Determinar las terapias de anticoagulación más utilizadas en Costa Rica para el abordaje de pacientes enfermos con COVID-19 y sus impactos en la recuperación de estos/ o en la salud de estos (evidencia médica).	Terapias anticoagulantes	Google académico Scielo PubMed Elsevier Radeliyc	2019-2022	español/inglés
	Impactos en reversión de salud			

Fuente: elaboración propia ,2022

3.6 y 3.7 Criterio de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos y documentos de sitios web internacionales publicados entre el 2019 y 2022	Libros, artículos y documentos de sitios web internacionales publicados en años por debajo del 2019
Publicaciones realizadas de cualquier país, pero haciendo énfasis en Costa Rica y Estados Unidos	Artículos publicados en países que no prescriben medicamentos que tenemos en la Caja Costarricense de Seguro Social

Estudios realizados en pacientes tanto femeninas como masculinos que sean adultos	Artículos brindados en idioma distinto a inglés y español
Artículos brindados por la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) relacionados al tema de investigación	
Publicaciones en idioma español e inglés asociados al COVID-19 y el tromboembolismo pulmonar	

3.8 Clasificación de la información según el nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según el nivel de evidencia	%
2	Revisión sistemática de estudios de cohortes	14	10	42%
	Estudio cohorte prospectivo		4	
3	Revisión sistemática de estudios observacionales	5	5	29%
4	Estudio analítico	5	5	29%
Total.....		24	24	100%

3.9 Variables de la investigación (cuadro de operacionalización)

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento o técnica
Describir la fisiopatología de las alteraciones en coagulopatía más comunes en personas con COVID-19 así como sus tratamientos médicos implementados de forma más frecuente	1.Alteraciones Coagulo-paticas 2.COVID-19 3.Tratamiento médico	1. Cambios en algunos de los factores de la cascada de coagulación por una patología. 2. Infección ocasionada por el virus de la familia SAR-COV2 3. Métodos utilizados por personal en salud para resolver una enfermedad.		Revisión de artículos científicos
Identificar los factores de riesgo, interacciones medicamentosas, contraindicaciones en pacientes con tromboembolismo pulmonar (utilización de escalas) que están anticoagulados y que han	1.Tromboembolismo pulmonar 2.Pacientes Anticoagulados 3.Factores de riesgo	1. Taponamiento de un vaso sanguíneo por un trombo. 2. Persona que toma un tratamiento que actúa para corregir		Revisión de artículos científicos

<p>sido diagnosticados por COVID-19</p>	<p>4.Interacciones medicamentosas</p> <p>5.Contraindicaciones</p>	<p>problemas de la cascada de coagulación.</p> <p>3. Determinantes que propician al agravamiento de una enfermedad</p> <p>4. Forma en que un medicamento puede comportarse en el organismo o con otros medicamentos</p> <p>5.Mecanismos por las cuales un medicamento puede interaccionar de forma negativa con el organismo</p>		
<p>Determinar las terapias de anticoagulación más utilizadas en Costa Rica para el abordaje de pacientes enfermos con COVID-19 y sus impactos en la recuperación de estos/ o en la salud de estos (evidencia médica)</p>	<p>1.Terapias de anticoagulación</p> <p>2.Paciente enfermo de COVID-19</p>	<p>1. Formas medicamentos que pueden resolver distorsiones en la cascada de coagulación</p> <p>2. Persona que es invadida por el</p>		<p>Revisión de artículos científicos</p>

		virus SARS-COV2 y genera una infección		
--	--	--	--	--

3.10 Descripción de procedimiento de recolección y Unidad de análisis:

El presente trabajo, se basa principalmente en una revisión bibliográfica, aplicada por medio de la revisión de varios artículos proporcionados por las bibliotecas del Hospital Calderón Guardia, la biblioteca del Hospital Max Peralta y la biblioteca del BINASS; para determinar cuál es el anticoagulante o su derivado de mayor beneficio para pacientes con COVID-19¹.

Debe considerarse además que el COVID-19 es un tipo de coronavirus, que ingresa al ser humano por el epitelio pulmonar, causando importantes complicaciones principalmente en pacientes con comorbilidades como eventos trombóticos y la desoxigenación llevando muchas veces al paciente a la unidad de cuidados intensivos^{1,2}.

Estos datos se pretenden obtener por medio de una revisión bibliográfica exhaustiva de artículos dirigidos principalmente al tromboembolismo pulmonar y el COVID-19.

Dichas publicaciones se obtuvieron gracias a sitios de internet como PubMed, ElSevier, información facilitada digitalmente vía correo electrónico por la Biblioteca del Hospital Calderón Guardia y el BINASSS, además de en páginas de internet de instituciones de costarricenses como el Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social y el BINASSS.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

Describiendo las complicaciones trombóticas que se presentan con más frecuencia en pacientes con COVID-19, ilustraremos primeramente que la hemostasia se da por el equilibrio en ciertos factores, los cuales se ven afectados por la infección por el COVID-19, alterando entre otras cosas la respuesta inmunológica que conlleva a varios escenarios complicados, dentro de los cuales uno de estos va dirigido a que exista daño endotelial y sistémico que puede predisponer incluso a grupos celulares como las plaquetas a que tengan una mayor activación, ocasionando problemas en la coagulación lo que predispone a diversos procesos trombóticos.¹⁴

El SARS-CoV-2 provoca una marcada inflamación sistémica, caracterizada por una elevación de citocinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1 y 6, provocando la activación las plaquetas, los leucocitos y el endotelio vascular, el cual propicia la activación del factor tisular y, por ende, de la vía de coagulación extrínseca, desencadenando una mayor producción de trombina tanto sistémica como local en los pulmones de los pacientes con neumonía grave, lo que ocasiona daño tisular y patología microangiopática, haciéndolo más propenso a la coagulación intravascular diseminada y la trombosis.

Las complicaciones trombóticas que se presentan con más frecuencia en la enfermedad de tromboembolismo pulmonar, así como cualquier otra enfermedad de carácter pulmonar, podemos citar la más reciente que generó mucho daño en la humanidad, incluso una pandemia es el COVID-19. Esta es una enfermedad que produce encamamiento en los pacientes que llegan a estados graves o a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), por lo que en la actualidad, debe ser un criterio de alarma a la hora del manejo de estos pacientes.

Permanecer en la cama durante un largo periodo por la complicación que se presenta en la infección por COVID-19, sin realizar actividad física regularmente, como al inicio de la pandemia que tuvimos muchos casos en donde los pacientes llegaron a la Unidad de Cuidados Intensivos y a estar completamente sedados, genera muchos problemas y complicaciones por lo cual en nuestro primer objetivo describimos el encamamiento como la principal complicación en pacientes con SARS-CoV2.

Una patología tan grave como lo fue el COVID-19, o incluso una lesión o intervención quirúrgica en una pierna, o el encamamiento prolongado, o cualquier situación que impida que utilicemos las extremidades inferiores con normalidad genera

complicaciones trombóticas y produce que la sangre regrese al corazón desde las piernas de una manera más enlentecida, por lo que genera coágulos o trombos y estos emigran a diferentes partes del cuerpo generando más complicaciones, incluso la muerte en situaciones más graves, por lo que este proyecto se basa en las recomendaciones más utilizadas en la trombopprofilaxis para evitar estas situaciones en nuestros pacientes. ^{1,2,5,8,24,29}

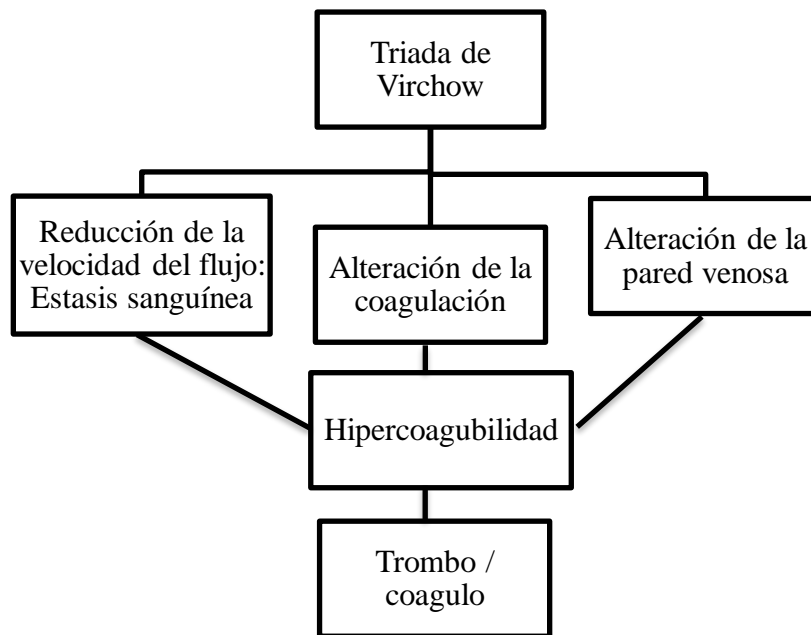
El simple hecho de estar hospitalizado puede generar complicaciones, en especial infecciones, y en los hospitales es muy común que los pacientes desarrollen infecciones nosocomiales o infecciones intrahospitalarias, sin embargo otros problemas que se pueden desarrollar por la estancia en el hospital son las úlceras por presión; aparecen como consecuencia de una presión combinada con un estiramiento de la piel, fricción, humedad, especialmente en zonas donde hay predominio de tejido óseo, como talón, codo, cadera y coxis. Sin embargo sabemos que el cambio constante de posición, incluso en pacientes sedados, nos puede llevar a prevenir estas lesiones. ¹⁻²⁹

La desnutrición es una complicación que puede ir de la mano con el encamamiento o la larga estancia en el hospital. Hay enfermedades o fármacos que pueden llegar a producir una pérdida del apetito sin embargo podemos identificar otras razones por las cuales los pacientes bajan de peso como por ejemplo:

- La comida puede ser extraña o poco apetecible para algunos pacientes.
- En algunas situaciones, es recomendable que los pacientes sigan una dieta estricta baja en grasa o en sal que talvez no sea del agrado para el paciente.
- Las comidas se sirven y se retiran a horas ya establecidas por el hospital.
- Algunos pacientes necesitan más tiempo o incluso ayuda para poder alimentarse.
- La masticación y deglución se puede ver afectada por pérdidas dentales o prótesis dentales que no se ajustan bien a la cavidad del paciente.
- Un paciente que recibe alimentación de manera parenteral siempre será tomado como difícil manejo y su peso se puede ver afectado a la hora de ser internado en una UCI, sin embargo observamos que en la infección por COVID-19 la mayoría de los pacientes que llegaron a estas instancias sufrían además de sobrepeso.

Al tener una variación drástica del peso corporal los pacientes que están encamados o sedados suelen tener complicaciones trombóticas, por la estasis que provocan estos cambios, incluso pueden aparecer los síntomas que describe Virchow; por lo que debemos de hacer énfasis esta complicación.

Figura 5. Etiopatogenia de la trombosis venosa.



Fuente: elaboración propia con base en la referencia ²⁹

Los factores de riesgo para la enfermedad trombótica actúan a través de uno, dos o de los tres mecanismos descritos en la triada de Virchow, los cuales provocan un estado de hipercoagulabilidad que produce la formación de trombos. Los pacientes con COVID-19, enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2, tienen un mayor riesgo de enfermedad trombótica, tanto venosa como arterial, debido a la inflamación sistémica excesiva, la activación plaquetaria, la disfunción endotelial y la estasis sanguínea por inmovilización.^{1,4,5,8,18,29}

Otras complicaciones que podemos encontrar en las diferentes escalas que aplican los artículos internacionales revisados en esta investigación son: de falla cardíaca, falla respiratoria, IAM, ACV, sepsis, paro cardíaco que por lo general son aspectos que conllevan a la muerte; estos explicados por alterar algunos de los mecanismos de la triada de Virchow, ya sea uno, dos o los tres simultáneamente.¹⁻²⁹

Identificando los factores de riesgo en pacientes con COVID-19 para presentar complicaciones tromboticas podemos mencionar y verlos en diferentes subcategorías. Las cirugías por más menor que sea siempre puede presentar alguna complicación; sin embargo según la revisión de artículos las más comunes para factores de riesgo tromboembólicos son cirugías mayores abdominales o pélvicas, artroplastia de rodilla o cadera y el periodo postoperatorio por encamamiento y con más razón si el paciente debe de ser llevado a la Unidad de Cuidados Intensivos. Los factores de riesgo cardiovasculares como la presión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas y tromboflebitis superficial (ya sea por venas varicosas o datos de insuficiencia venosa). El embarazo por su fisiología normal siempre es un factor predisponente de un evento tromboembólico, sin embargo también pueden haber otro factores de riesgo obstétricos como el parto por cesárea, embarazo prolongado y embarazo complicado.¹⁻²⁹

A la hora de la entrevista con el paciente siempre es importante tomar en cuenta los medicamentos que usa el paciente, sobre todo los de uso crónico como los anticonceptivos, el uso de terapia hormonal, o el tamoxifeno que se clasifica como riesgo D en embarazo, y su contraindicación continúa hasta los 4 primeros meses de lactancia.¹⁻²⁹ La trombosis inducida por fármacos puede considerarse un factor de riesgo transitorio o persistente, según la duración del tratamiento farmacológico.²⁹

Tabla 20. Mecanismo patogénico de algunos fármacos que inducen trombosis.

Fármaco	Mecanismo patogénico
Estrógenos sistémicos	Aumento de la trombina y producción de fibrina.
Anticonceptivos orales	Aumento de los factores VII y X. Aumento del fibrinógeno. Resistencia a la Proteína C activada.
Tamoxifeno	Disminución de la antitrombina y la Proteína C.
Corticoesteroides	Disminución del porcentaje de los factores de la coagulación
Inhibidores de la serotonina	Potenciación de la agregación plaquetaria
Cisplatino	Aumento del factor de Von Willebrand
Talidomina y lenalidomina	Activación de las plaquetas y agregación

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ²⁹

Las neoplasias con tratamiento en los último 6 meses, antecedentes de trombosis venosa profunda, movilidad reducida en los últimos 3 días, antecedentes de trombofilia, trauma o cirugía en el último mes, edad >70 años, infección aguda o enfermedad reumatoidea, IMC >30, enfermedad renal a partir de estadio G2 (en cuanto más avanzada sea la enfermedad renal mayor será el factor de riesgo), el sexo masculino, uso de catéter venoso central, falla hepática, plaquetopenia, sangrado activo, anemia, EPOC, Asma, edemas podálicos, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, uso de yeso, Lupus Eritematoso sistémico, historia reciente de tromboembolismo, antecedentes heredofamiliares de trombosis o tromboembolismo o trombofilia son factores que predisponen a tromboembolismo. ¹⁻²⁵

En cuanto al tratamiento estrogénico, anticoncepción hormonal y tratamiento hormonal sustitutivo, podemos decir que es la causa más importante de trombosis en mujeres jóvenes. Los anticonceptivos que contienen estrógenos y gestágenos aumentan de 2 a 8 veces

el riesgo de tromboembolismo venoso, al igual que los parches que contienen anticonceptivos, ya que la absorción transdérmica de estrógenos puede ser un 60% superior. La duración del riesgo tras suprimir el tratamiento persiste 3 meses.^{2,4-8,18,21-29}

En una revisión sistemática de los artículos revisados en esta investigación, los anticonceptivos que contenían etinilestradiol con levonorgestrel se asociaron con un 50% a un 80% menos de riesgo de eventos tromboembólicos venosos que los que contenían gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona o drospirenona. Los anticonceptivos orales de tercera generación presentan más riesgo que los de segunda (riesgo relativo de 3). El riesgo se incrementa (riesgo relativo de 4) en los 4 primeros meses, y el consumo de tabaco, la obesidad y la trombofilia hereditaria (factor V de Leiden, mutación 20210 de la protrombina) potencian ese riesgo. El acetato de medroxiprogesterona inyectable para la anticoncepción se asocia con un riesgo 3 veces mayor de tromboembolismo venoso, mientras que un dispositivo intrauterino de levonorgestrel conlleva un riesgo muy bajo.^{18,21,29}

Las mujeres postmenopáusicas que reciben tratamiento hormonal sustitutivo muestran un riesgo de 2 a 4 veces mayor de sufrir una TVP/TEP sobre todo cuando se emplean dosis altas de estrógenos (>1, 25 mg/d)²⁹. La probabilidad de que ocurra una ETV parece ser mayor durante el primer año de uso.^{2,4-8,18,21-29}

En cuanto a los antipsicóticos podemos decir que no existe una diferencia que haya sido documentada en la tasa de aparición de eventos tromboembólicos entre antipsicóticos de primera y segunda generación o entre fármacos antipsicóticos individuales; pero si existe un riesgo elevado de ETV de los pacientes que toman este tipo de terapias.²⁹

Los pacientes con cáncer activo que están bajo regímenes de quimioterapia presentan más riesgo que los pacientes que tienen cáncer pero que no reciben quimioterapia. En el estudio poblacional que se revisó en esta investigación se estimó que el riesgo de trombosis era de 9,4 en los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia, de 4,5 en pacientes con cáncer no tratados con quimioterapia y de 1 en los pacientes sin cáncer.²¹⁻²⁹

Está demostrado que los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) activan la cascada de la coagulación, especialmente el tamoxifeno (usado para tratar el cáncer de mama), que duplica el riesgo de TEP, especialmente en mujeres mayores de 50 años. El raloxifeno usado para prevenir la pérdida de masa ósea en la osteoporosis parece que también previene el riesgo de cáncer de mama un 76% respecto a placebo; sin embargo,

el grupo de mujeres que lo toman desarrolla más episodios tromboembólicos (1,1%) que el grupo placebo (0,3%) ($p < 0,05$).^{2,4-8,18,21-29}

Se ha establecido una serie de factores de riesgo predictivos del desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con tratamiento quimioterápico²⁹: cáncer de páncreas, estómago, pulmón, ginecológico, testicular y vesical; linfoma; < 350.000 plaquetas/l antes del tratamiento; hemoglobina < 10 g/dl y/o uso de agentes eritropoyéticos; > 11.000 leucocitos/l; e IMC > 35 kg/m².²¹⁻²⁹

Los pacientes con un cáncer activo tienen de 4 a 6,5 veces más riesgo de sufrir una enfermedad tromboembólica venosa que los que no tienen cáncer, sobre todo si es un tumor de páncreas, ovario o cerebro; un hepatocarcinoma; una leucemia; un linfoma; o un cáncer colorrectal u otras neoplasias digestivas. En ausencia de profilaxis, la incidencia puede alcanzar un 40%-80% para la TVP distal y alrededor de un 20% para la TVP proximal (femoral y poplítea), mientras que el 4%-10% de los pacientes con cáncer desarrollan una TEP. La incidencia de ETV es superior en los pacientes que se someten a cirugía mayor, como neurocirugía, cirugía de cabeza y cuello, vascular, urológica, gastrointestinal u ortopédica.^{2,4-8,18,21-29}

La probabilidad de morir a los 3 meses del ingreso es del 94% en los pacientes con TVP y cáncer, en comparación con menos del 40% en aquellos que solo tienen cáncer. Los pacientes con cáncer que presentan una ETV tienen una mayor mortalidad que los pacientes sin cáncer con una ETV. Esta mayor mortalidad puede deberse a una TEP o al hecho de que la ETV es un indicador de cáncer avanzado con una gran carga tumoral.²¹⁻²⁹

La presencia de una ETV (especialmente si es idiopática) tiene una prevalencia de cáncer oculto entre el 2% y el 10%, en un seguimiento de 2 años. Por otro lado, los pacientes con cáncer que experimentan una ETV aguda presentan un mayor riesgo de trombosis recurrentes que los pacientes sin cáncer que sufren una ETV aguda.

La patogenia de la ETV en los pacientes con cáncer comparte los tres mecanismos de la triada de Virchow: son pacientes que con frecuencia presentan una movilidad reducida y en ocasiones experimentan una compresión extrínseca de las venas, debido al aumento de tamaño de los ganglios linfáticos o a una masa tumoral; esto causa estasis. Las células tumorales y los macrófagos producen sustancias procoagulantes, como el factor tisular y las citocinas inflamatorias, que son trombogénicas. La lesión vascular puede estar provocada por

invasión tumoral directa, catéteres vasculares permanentes, quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyéticos y fármacos antiangiogénicos.^{2,4-8,18,21-29}

Tabla 21. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer.

Factores de riesgo			Biomarcadores	En investigación
Dependientes del paciente	Dependientes del tumor	Dependientes del tratamiento		Elevación de la fracción soluble de la selectina P (>53,1 ng/ml)
Edad avanzada	Localización primaria del tumor: páncreas, SNC, rincón, ovario, estómago, pulmón y tumores hematológicos	Catéter venoso central	Trombocitosis prequimioterápica ($\geq 350.000/\mu\text{l}$)	Elevación del factor VIII (>232%)
Raza	Estadio tumoral	Quimioterapia	Leucocitosis prequimioterápica ($> 11.000/\mu\text{l}$)	Factor tisular
Obesidad IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$	Estadios avanzados	Terapia hormonal	Hemoglobina $< 10\text{g/dl}$	Activación del fragmento

				1+2 de la protrombina
Sexo	Histología tumoral (los adenocarcinomas tienen mayor riesgo que los tumores escamosos)	Agentes eritropoyéticos	Dímero elevado	D Valores elevados de trombina (≥ 611 nM)
Comorbilidades (infección activa, EPOC, IRC, ICC)		Transfusiones		
Historia previa de ETV		Hospitalización		
Mutaciones protrombóticas hereditarias		Agentes antiangiogénicos		
		Cirugía		

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ²⁹

Los pacientes con movilidad reducida son más propensos a desarrollar enfermedades tromboembólicas. La inmovilidad es uno de los factores más importantes que hay que tomar en cuenta en atención primaria. El encamamiento sin profilaxis se acompaña de un aumento de la incidencia de ETV, fundamentalmente en mayores de 50 años. La inmovilización durante más de 4 días presenta una incidencia de ETV del 8%; cuando es de 5 a 7 días, del 27%; entre 8 y 14 días, del 75%; y si es de más de 14 días, del 80%. En un ensayo con pacientes que requirieron inmovilización con yeso después de una lesión en la pierna, la TVP confirmada con flebografía ocurrió en el 19% de los pacientes tratados con placebo en

comparación con el 9% de los tratados con heparina de bajo peso molecular. La mayoría de las trombosis fueron distales.¹⁻²⁹

Además de factores o enfermedades que ya por si solos fisiopatológicamente conllevan a trombosis o a estados de hipercoagulación como: Policitemia Vera, trombosis, hernia de núcleo pulposo, síndrome nefrótico, enfermedad de Behçet, déficit de antitrombina, Proteína C, Proteína S y Mutaciones del factor V de Leiden.¹⁻²⁵

Tabla 22. Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa.

Enfermedades médicas	Fármacos	Generales	Cirugía y trauma	Trombofilia	Mixtos y controvertidos
Insuficiencia cardíaca crónica	Antipsicóticos	Aumento de la edad	Catéter venoso central	Factor V de Leiden	Enfermedades autoinmunes
Enfermedad inflamatoria intestinal	Quimioterapia	Obesidad	Cirugía general mayor	Mutación de la protrombina	Hiperhomocitemia
Cáncer	Tratamiento o estrogénico	Vuelos de larga duración	Cirugía traumatólogica y ortopédica	Disfibrinogemia	Síndrome antifosfolípido adquirido
Enfermedades mieloproliferativas: Policitemia Vera, Trombocitosis Esencial	Talidomida y lenalidomida	Embarazo postparto	Traumatismos	Déficit de proteína C	Tabaquismo

Infarto agudo de miocardio	Raloxifeno	Inmovilización: férulas, encamamiento	Fracturas de huesos largos en piernas	Déficit de proteína S	Hipertensión arterial
Ictus con déficit motor de las extremidades inferiores	Bevacizumab	Trombosis venosa superficial		Déficit de antitrombina	
Síndrome nefrótico	Estimulantes de la eritropoyetina	Várices		Síndrome antifosfolípido primario	
Infección grave (neumonía, ITU, sepsis)	Corticoides	Quemaduras		Historia familiar de trombofilia	
EPOC descompensada		Internamiento			
Insuficiencia respiratoria		Historia familiar de ETV			

Fuente: elaboración propia con base en la referencia. ^{2,4-8,18-29}

En cuanto a los factores generales (edad, el sexo o la raza) podemos decir que la enfermedad tromboembólica aumenta con la edad de forma importante; ya que la incidencia es escasa en niños, nuestra investigación se basa en la población donde se ve más comúnmente esta patología. Es una enfermedad que se incrementa paulatinamente hasta los 60 años y luego más rápidamente hasta los 85 años.²⁹ Los estudios ARIC y CHS encontraron

una incidencia creciente del primer episodio de enfermedad tromboembólica venosa con la edad, con una razón de riesgo de 1,7 (intervalo de confianza del 95%) por cada década de vida después de los 55 años.¹⁻²⁹

La prevalencia de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar es superior en varones a partir de los 50 años en comparación con las mujeres (relación 1,2:1)²⁹; estas presentan un riesgo elevado durante la gestación. La tasa de incidencia ajustada por edad es más alta entre los hombres (130/100.000 personas/año) que entre las mujeres (110/100.000 personas/año).^{2,4-8,18-29}

En la vida adulta, la incidencia anual de enfermedad tromboembólica venosa es levemente mayor entre las mujeres, probablemente debido a exposiciones hormonales que las afectan durante sus años fértiles: embarazo, periodo postparto y uso de anticonceptivos.²⁹ Después de la edad media de la vida, la incidencia de ETV aumenta más rápidamente entre los hombres.^{2,4-8}

Por razones desconocidas, los afroamericanos y los blancos tienen más riesgo que los asiáticos: el riesgo es un 30% superior en los afroamericanos y un 70% inferior en los asiáticos. Casi dos tercios de los casos son TVP aisladas, y el 80% son proximales.¹⁻²⁹

En cuanto a la obesidad, un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² incrementa el riesgo de tromboembolismo.^{8,18,21} Se ha cuantificado en 2 veces más de riesgo de eventos tromboembólicos o 1,5 veces por cada 5 kg/m² de aumento en el IMC. La asociación de varios factores incrementa el riesgo; así, las mujeres obesas que toman anticonceptivos orales tienen un riesgo 10 veces mayor que las que no los toman. La estasis venosa de la obesidad parece disminuir los niveles de antitrombina y la actividad fibrinolítica, con un aumento de la concentración de factores protrombóticos, como el fibrinógeno.^{2,4-8,18-29}

Los viajes prolongados presentan mayor riesgo de enfermedades tromboembólicas. Ya sean viajes en avión, automóvil, tren o autobús de más de 8 horas. El riesgo de una trombosis venosa profunda en vuelo de 3 a 4 horas tras ser valorados por ultrasonido o ecografía Doppler se presentó un evento trombótico en 1 por cada 4600 vuelos.²⁹

El riesgo fue mayor en las primeras 2 semanas del vuelo y permaneció elevado durante 8 semanas. El mecanismo patogénico principal es la estasis venosa que produce el vuelo prolongado, aunque también el endotelio de las venas de las piernas puede dañarse por la presión al sentarse en el borde del asiento o por mantener las piernas cruzadas. En la

hipercoagulabilidad influye la hemoconcentración producida por la deshidratación y la atmósfera seca dentro del avión. Se ha visto que en los modelos de simulación de vuelo las plaquetas aumentan después de 6 horas. La tensión y la presión del oxígeno dentro del avión también afectan a la fibrinólisis e inducen la activación de la coagulación.^{2,4-8,18-29}

Además, la mayoría de los pacientes con una trombosis del viajero tienen uno o más factores de riesgo tromboembólico clásicos: ser mayor de 40 años; usar estrógenos; tener varices, obesidad o una neoplasia activa; movilidad reducida; cirugía o traumatismo previo; embarazo; y trombofilias.^{2,18-29}

Tabla 23. Mecanismos patogénicos de los distintos factores de riesgo de tromboembolismo venoso.

Factor de riesgo	Estasis venosa	Lesión Vascular	Alteración de la coagulación
Inmovilización	+++	--	++
Cirugía	++	+++	+
Traumatismo	++	+++	++
Edad avanzada	+	+	+
Neoplasia	++	+	++
Insuficiencia cardíaca	++	--	--
Embarazo y puerperio	+++	+	+
Tratamiento hormonal	--	--	++
ETV previa	+++	++	--
Várices	+++	++	--
Estasis crónica	+++	++	--

Anticuerpos antifosfolípidos	-	+	++
------------------------------	---	---	----

Fuente: elaboración propia con base en la referencia. ^{2,4-8,18-29}

La historia familiar o la historia previa de una trombosis venosa previa también juega un papel importante en lo que son las complicaciones para riesgo trombótico ya que la ETV tiene una fuerte base genética. Se ha demostrado que la ETV tiene un gran componente hereditario, y aproximadamente el 50-60% de la variabilidad de la incidencia de la ETV es atribuible a los efectos genéticos. La herencia de la ETV sigue un patrón multifactorial o modelo de herencia no mendeliano, con múltiples factores genéticos que contribuyen al riesgo. El riesgo de ETV en individuos con un hermano afectado es 2,5 veces mayor que el riesgo en la población general. El haber padecido un episodio de ETV aumenta más de 8 veces la probabilidad de una recurrencia.^{2,4-8,18-29}

También se ha descrito que el sistema de grupos sanguíneos ABO es un determinante principal de los niveles plasmáticos de factor VIII y factor de Von Willebrand. El aumento de la concentración de estos factores se asocia con un mayor riesgo de ETV. Los individuos con grupo sanguíneo O tienen niveles plasmáticos de factor VIII y factor de Von Willebrand aproximadamente un 25% más bajos y, en consecuencia, un menor riesgo de ETV. Sin embargo, vale la pena señalar que los grupos sanguíneos diferentes del 0 se han asociado con un aumento del 86% (IC 95%: 1,35-2,57) del riesgo de ETV independiente del factor VIII, por lo que puede haber mecanismos adicionales detrás de esta asociación.²⁹

Señalando las indicaciones, contraindicaciones e interacciones de las terapias anticoagulantes en pacientes con COVID-19, podemos decir que en cuanto a la terapia trombo-profiláctica, sigue existiendo la dicotomía entre utilizar heparina de bajo peso molecular o la heparina no fraccionada y fondaparinux. Aunque indiferentemente del fármaco utilizado se ha observado aumentos de la mortalidad entre un 30 hasta un 50 por ciento en los pacientes en los que no se utilizó ninguno de los fármacos antes mencionados.¹⁰

En muchas ocasiones se han optado por fármacos como la heparina en dosis intermedias pero esto individualizando a la severidad de cada paciente y el riesgo de trombosis siempre utilizando parámetros de severidad como el anterior mencionado dímero

D, el cual si se eleva a más de 3000 ng/ml se puede optar por ser más agresivos con la terapia antitrombótica y siempre se debe tener en cuenta el hecho de realizar una buena historia clínica y de conocer información como los antecedentes personales patológicos y los no patológicos ya que factores como el fumado, la obesidad, antecedentes familiares de enfermedad trombótica y ciertas enfermedades crónicas pueden generar un riesgo para la persona afectada. ^{10,11}

En cuanto a las alternativas farmacológicas, deberán tomarse en cuenta:

1. Las características específicas del paciente (función renal, autonomía, requerimiento asistencial, disponibilidad de la vía oral, preferencias, etc.).
2. Medicación habitual previa del paciente (anti- coagulación y antiagregación).
3. Medicación con la cual se tratará la COVID-19 en el domicilio (interacciones medicamentosas).

Explicando el uso de las terapias anticoagulantes más utilizadas para el abordaje de pacientes enfermos con COVID-19, podemos decir que las heparinas son la primera línea en la infección por COVID-19 debido a su efecto antiinflamatorio y porque no muestran interacciones. ^{10,11}

El rivaroxabán está indicado para tratar la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar en los adultos. El rivaroxabán se usa también para evitar que se presente una trombosis venosa profunda o embolia pulmonar después de finalizar el tratamiento inicial en los adultos. También se usa para prevenir derrames cerebrales o coágulos de sangre graves en adultos que tienen fibrilación atrial que no es causada por la enfermedad de la válvula aórtica del corazón. El rivaroxabán también se usa para prevenir la TVP y la EP en adultos que se someterán a una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, o en personas que están hospitalizadas por enfermedades graves y están en riesgo de desarrollar un coágulo debido a la disminución de la capacidad de moverse u otros factores de riesgo. ^{10,11}

También se utiliza junto con la aspirina para reducir el riesgo de un ataque cardíaco, apoplejía o muerte en adultos con enfermedad de las arterias coronarias o enfermedad de las arterias periféricas por una mala circulación en los vasos sanguíneos que distribuyen sangre a los brazos y las piernas. El rivaroxabán también se usa para tratar y prevenir que la TVP y

la EP vuelvan a ocurrir en niños y ciertos bebés que han recibido al menos 5 días de tratamiento inicial de anticoagulación. Además, se usa para prevenir la TVP y la EP después de la cirugía cardíaca en niños de 2 años o mayores que tienen cardiopatía congénita. El rivaroxabán pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores del factor Xa. Su acción consiste en bloquear la acción de cierta sustancia natural que ayuda a formar los coágulos de sangre.^{10,11}

Tabla 24. Dosis e interacciones de Rivaroxabán.

Dosis profiláctica	Esquema anticoagulante	Interacciones farmacológicas				
		Lopinavir	Tocilizumab	Ribavirarín	Metilprednisolona	Azitromicina
10 mg QD	15mg BID durante 3 semanas y luego 20 mg QD	Inhibición de CYP3A4 y P-gp. No administrar conjuntamente	Aumento en la expresión de 3A4: no se recomienda ajuste de dosis	No hay interacciones	No hay interacciones	No hay interacciones
	< 30 de cleareance > 80 años / < 60 kg: 15 mg QD					

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ¹.

Apixabán es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixaban inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa. Apixaban no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria, sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixaban previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de apixaban en modelos animales demostraron la eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa a dosis que conservaron la hemostasia.^{10,11}

Tabla 25. Dosis e interacciones de Apixabán.

Dosis profiláctica	Esquema anticoagulante	Interacciones farmacológicas				
		Lopinavir	Tocilizumab	Ribavirarín	Metilprednisolona	Azitromicina
2,5 mg	10 mg BID durante 7 días y luego 5 mg BID	Inhibición de CYP3A4 y P-gp: administrar al 50 % de la dosis (no administrar en dosis de tromboprofilaxis)	Aumento en la expresión de 3A4: no se recomienda ajuste de dosis	No hay interacciones	No hay interacciones	No hay interacciones
	< 30 de cleareance > 80 años / < 60 kg: 2,5 mg BID					

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ¹.

El dabigatrán se usa para tratar la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar en adultos y niños de 3 meses de edad en adelante que han sido tratados con un anticoagulante inyectable. También se usa para reducir el riesgo de que una TVP y una EP vuelvan a ocurrir después de completar el tratamiento inicial en adultos y niños de 3 meses de edad en adelante.

El dabigatrán se usa para ayudar a prevenir la TVP y la EP en adultos que han tenido cirugía de reemplazo de cadera. El dabigatrán también se utiliza para evitar derrames cerebrales o coágulos de sangre graves en adultos que tienen fibrilación atrial sin enfermedad de la válvula aórtica del corazón. El dabigatrán pertenece a una clase de medicamentos anticoagulantes llamados inhibidores directos de la trombina. Su acción consiste en evitar que se formen coágulos de sangre en el cuerpo.^{10,11}

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma. Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.^{10,11}

Tabla 26. Dosis e interacciones de Dabigatrán.

Dosis profiláctica	Esquema anticoagulante	Interacciones farmacológicas				
		Lopinavir	Tocilizumab	Ribavirín	Metilprednisolona	Azitromicina
110 mg VO BID 75 mg VO BID	HBPM sc BID durante 5-7 días y luego dabigatrán 150 mg vo BID	No hay interacciones	No hay interacciones	No hay interacciones	No hay interacciones	Inhibición de la P-gp: puede aumentar la concentración plasmática. No se recomienda ajuste de dosis
	Por su depuración renal: < 30 clearence No se recomienda					

Fuente: elaboración propia con base en la referencia.^{10,11}

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El médico de Atención Primaria es uno de los que tienen gran importancia para aumentar la prevención, el manejo y tener un real seguimiento de los pacientes, sobre todo si están en la fase pre o post hospitalaria.²⁸

Aunque se crea por los estudios actuales que existen limitaciones para dictar normas para que ayuden a los pacientes desde la parte extrahospitalaria por el curso evolutivo de la enfermedad y su relación con la trombosis, si se pueden dar medidas trombotoprolícticas en Atención Primaria de acuerdo a valoraciones tales como:

1. Individualizar riesgo trombotico para cada paciente, este mismo viene definido por riesgo y cuantificación de parámetros. Existen factores de riesgo como las infecciones y otras que se relacionan más a características intrínsecas y extrínsecas que tenga cada individuo. Se consideran factores de mayor riesgo los siguientes:
 - a. Formas de COVID graves (con PCR mayor a 150 mg/l, ferritina menor a 1000 ng/ml y linfopenia menor a 800×10^6 l).
 - b. Antecedentes familiares de coagulopatía.
 - c. Trombofilia conocida.
 - d. Cirugía reciente.
 - e. Gestación.
 - f. Terapia hormonal sustitutiva.
2. Se recomienda evaluar de manera personal el riesgo de sangrado utilizando las escalas de IMPROVE y PADUA anteriormente mencionadas.
3. Se debe evaluar de manera continua en pacientes con COVID-19 los riesgos para ajustar de ser necesaria la trombotoprolaxis.
4. En pacientes COVID de alto riesgo de trombosis se recomienda las HBPM de primera línea, siempre y cuando no existan contraindicaciones.
5. En pacientes COVID de bajo riesgo de trombosis se debe individualizar la trombotoprolaxis no farmacológica y seguir realizan seguimiento de riesgo.
6. En personas aisladas que han tenido contacto con pacientes COVID-19 y que tengan alto riesgo de sufrir trombosis se recomienda la trombotoprolaxis con HBPM en ausencia de contraindicaciones.

7. Se recomienda la evaluación renal para de ser necesario ajustar alguna dosis de medicamento y para saber si existen datos sugestivos de daño renal.
8. En pacientes que ya cuentan con dosis de HBPM y que no han sido ingresadas se recomienda dosis estándar.
9. En caso de alergia a la HBPM o trombocitopenia inducida por heparina, se recomienda dosis de fondaparinux a dosis:
 - a. 2.5 mg/24h escasa FG mayor a 50 ml/min.
 - b. Si FG entre 20 y 50 ml/min, reducir dosis a 1.5 mg/24h.
 - c. Contraindicado si el FG es menor a 20 ml/min.
10. Todos los pacientes que se encuentran inmobilizados van a obtener beneficios de utilizar medidas no farmacológicas como las medias elásticas compresivas, siempre valorando la terapia farmacológica individualizada.
11. El paciente que tenga alto riesgo de sangrado o sangrado activo solo se recomienda utilizar trombo profilaxis mecánica.
12. Cuando a un paciente se le otorgue de alta, el médico de atención primaria debe continuar con el tratamiento profiláctico periódicamente evaluando siempre el riesgo trombótico y de sufrir hemorragias. Esto se debe mantener mientras persistan los factores de riesgo transitorios por mínimo, 7 días, asegurando que se cumpla de manera correcta el tratamiento y teniendo en cuenta la individualidad del paciente así como los factores biosociales.
13. En los pacientes que estén tomando fármacos de acción antiagregante por tener la infección por COVID-19 no se contraindica el uso profiláctico con HBPM. El paciente que usa terapia con clopidogrel o ticagrelor y que requieren tratamiento antiviral, se recomienda que se cambie por alguna otra opción siempre que se tengan en cuenta las reacciones con otros medicamentos.
14. El paciente que tenga cáncer y que además tenga un proceso de metástasis o que este cursando con quimioterapia o radioterapia en los últimos 6 meses, tienen mayor riesgo de tener alteraciones en la coagulación. Ese riesgo se verá incrementado si se produce una infección simultánea por COVID-19, por el estado de hipercoagulabilidad y de inflamación que desarrolla la enfermedad.

Tabla 27. Dosis Terapéutica de las diferentes heparinas según su ficha técnica.

Tipo	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Caído	Tinzaparina
Dosis Terapéutica	115 UI/kg/día: menos de 50kg 0.2ml (5.000 UI) 50-70 kg: 0,3 ml (7.500) 70-100 kg: 0,4 ml (10.000 UI) 100-120 kg: 0,5 ml (12.500 UI)	200 UI/kg/día (sin exceder 18.000 UI) o 100 UI/kg/12 h (para > 18.000 UI o con riesgo de sangrado o necesidad monitorizar niveles anti-Xa)	150 UI/kg/día (1,5 mg/kg/día) o 100 UI/kg/12 h (1 mg/kg/12 h) en obesos, con TEP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena ilíaca)	171 UI/kg/día: < 50 kg: 0,4 ml (7.600 UI/día) 50-59 kg: 0,5 ml (4.750 UI/día) 60-69 kg: 0,6 ml (5.700 UI/día) 70-79 kg: 0,7 ml (6.650 UI/día) 80-89 kg: 0,8 ml (7.600 UI/día) ≥ 90 g: 0,9 ml (17.100 UI/día)	175 UI/kg/día
	FG < 30 ml/min: ajustar dosis al 75% (85 UI/kg/día)	En caso de insuficiencia renal significativa (creatinina	FG 15-30 ml/min: 1 mg/kg/24 h FG < 15 ml/min: no	FG 30-50 ml/min: reducir dosis 25-33% FG < 30	FG < 30 ml/min: no recomendada Monitorizar

		de > 3 × LSN), debe ajustarse la dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa en intervalo de 0,5-1,5 UI/ml)	recomendada	ml/min: no recomendada	anti-Xa
--	--	--	-------------	------------------------	---------

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ²⁸.

El SARS-CoV-2 por su forma de ocasionar grandes desequilibrios hemodinámicos en el organismo aumenta aún más la posibilidad de tener eventos tromboticos en el cuerpo como la trombosis venosa profunda o el tromboembolismo pulmonar, por lo que la clínica del paciente sumado a la utilización de escalas es de gran ayuda para poder individualizar a cada paciente y poder actuar de cierta manera determinada.¹

La infección por COVID-19 fisiopatológicamente genera una inflamación y hace que los pacientes que la padezcas estén más propensos a hipercoagulabilidad, con micro trombosis pulmonar, micro trombosis y un severo aumento del dímero D que es un biomarcador de mal pronóstico para esta enfermedad, sin embargo, es un criterio insuficiente para el incremento de la dosis profiláctica anticoagulante.^{2,9}

El virus ocasiona inflamación y cuadros de trombosis inclusive de manera microscópica elevando marcadores químicos como el dímero D que definen el pronóstico de cada paciente junto con la clínica de este. Independientemente de esta condición se recomienda la anticoagulación preventiva. En el caso de pacientes que son crónicamente anticoagulados es bueno realizar un traslape a Heparinas de Bajo Peso Molecular o Heparinas No Fraccionadas mientras se encuentre en el centro hospitalario. Siendo problemas en la

coagulación son los principales problemas por los cuales fallecen más paciente portadores de esta enfermedad.^{2,8}

La prevención crónica después de la recuperación extrahospitalaria ha demostrado ser eficaz en pacientes que tienen mayor riesgo de tener un Trombo Embolismo Pulmonar e inclusive si tienen un menor riesgo se ha demostrado eficacia en tener estos medicamentos por lo menos en un período de 7 a 14 días. Y en caso de que el que tuvo la resolución por COVID-19 tenga una contraindicación absoluta para la anticoagulación se puede optar por colocar dispositivos como medias antitrombóticas o realizar terapias de compresión.²

Dentro de las escalas que se podrían utilizar para poder tener una guía y realizar las mejores recomendaciones para cada paciente se encuentra el GRADE EtD el cual maneja una serie de características que permiten pautas para direccionar mejor la evolución del paciente. Algunas de las buenas prácticas clínicas en pacientes portadores de COVID-19 es la medición continua de parámetros como el dímero D por lo menos cada 72 horas y si el enfermo se encuentra en la unidad de cuidados intensivos también se recomienda la medición de los tiempos de coagulación como el de la protrombina, así como la realización de hemogramas cada 24 o 48 horas. La medición de fibrinógeno es otro parámetro que podría orientar al personal de salud a determinar el estado del paciente.^{9,10,11}

Para los pacientes con bajas tasas de filtración glomerular y que no tienen a su alcance heparina de bajo peso molecular se recomienda el uso de fondaparinux el cual tienen un menor riesgo de ocasionar daño renal.¹⁰

Tabla 28. Recomendaciones dosificación de enoxaparina para trombo-profilaxis en pacientes con COVID-19 según FR, TFG y peso.

Fármaco	Dosis	Dosis
Enoxaparina	Sin FR TFG>30 ml/min: -80kg: 40 mg/24h SC +80kg: 60 mg/24h SC	Sin FR TFG<30 ml/min: -80k: 20 mg/24h SC +80kg:40 mg/24h SC

	+100kg: 40 mg/12h SC Con FR 1 mg/kg/24h SC	Con FR 0.5 mg/kg/24h SC
Factores de riesgo adicionales para trombosis	<ul style="list-style-type: none"> *PCR > 150 mg/l * Dimero D > 1500 ng/ml *Ferritina: >1000 ng/ml *Linfopenia <0.8 x 10³/L *Antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica *Trombofilia conocida *Cirugía reciente *Gestación Terapia hormonal sustitutiva 	

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ¹⁰.

En cuanto al manejo ambulatorio de estos pacientes se recomienda una integralidad en varios factores como lo son la alimentación y los hábitos de ejercicio, el hecho de retener una disciplina en cuanto estilos de vida saludable, ayudan de sobremanera a que exista una mejor evolución de este tipo de padecimientos. También existen factores que se debe evitar como por ejemplo el sedentarismo, la deshidratación, el pasar mucho tiempo sentado o en una sola posición solo conlleva a que exista una mayor estasis venosa y por consiguiente más problemas de origen coagulatorio. ¹⁰

Como recomendación es importante una vez al egreso tener al paciente en control y poder realizar una buena inspección pulmonar, así como determinar si existe alguna evidencia clínica de datos sugestivos de enfermedad trombótica. ¹⁰

La enfermedad por COVID-19 puede tener ciertos efectos indirectos como el que se presenta cuando existe un síndrome de respuesta inflamatoria, a su vez la manera en que tratada esta enfermedad alrededor del mundo predispone a que puedan existir algunas

interacciones medicamentosas que puedan provocar que haya un aumento en la formación de trombos. Esto también puede ocurrir ya que por solo el hecho de que exista la pandemia provoca que exista una distribución fuera de lo común de los insumos con los cuales se pueda manejar un poco mejor esta patología. Por esta razón es indispensable que haya un buen conocimiento del mecanismo de acción de cada medicamento, así como sus interacciones con otros y más si el paciente ya trae de base alguna enfermedad que amerite q este con un esquema de tratamiento crónico.¹¹

Tabla 29. Recomendaciones para prevención de formación de trombos y anticoagulación al egreso hospitalario.

Profilaxis no farmacológica en todos los pacientes	<ul style="list-style-type: none"> *Hidratación *Fomentar movimiento *Dormir con las piernas un poco elevadas *Fomentar estilos de vida saludables *Evitar el fumado
Si tiene alto riesgo de trombosis	*Trombo profilaxis: con HBPM y dar seguimiento al paciente a los 7 o 14 días para evaluar los parámetros clínicos y químicos
Continuar con manejo anticoagulante	<ul style="list-style-type: none"> *Depende de la evaluación clínica y de la tasa de filtración glomerular *Dar seguimiento

Fuente: elaboración propia con base en la referencia ^{10,11}.

Las guías concuerdan en que todos los pacientes que tienen la infección por COVID-19 y hayan sido hospitalizados, deben de ser tratados con trombo profilaxis convencional con heparinas de bajo peso molecular o heparinas no fraccionadas al menos que tengan alguna contraindicación para tales grupos de medicamentos. La literatura también recomienda no

realizar una adecuada profilaxis cuando el paciente está en frente a un riesgo de trombosis combinado con otros factores de riesgo.⁴

Los pacientes que sufrieron de tromboembolismo venoso postoperatorio requerirán de un manejo postoperatorio muy estricto, por lo que se le deberá de prescribir terapia anticoagulante por varios meses. Además, es importante que no solo continúen con su respectiva evaluación en clínicas y EBASIS, sino también que se les pueda referir a una clínica de anticoagulación para garantizar la titulación y prescripción de dosis adecuada de los medicamentos que corresponde a cada paciente, además de una adecuada evaluación del anticoagulante que posee de forma continua.⁵

En cuanto a recomendaciones para pacientes con COVID-19 que se encuentren embarazadas encontramos las siguientes. N1

- a. Valorar factores de riesgo trombotico durante gestación y puerperio.
- b. Se recomiendan dosis profilácticas de HBPM ajustadas a peso, sin factores de riesgo trombotico incluyendo a las asintomáticas.
- c. Se sugiere HBPM a dosis extendidas o intermedias ajustadas a peso a pacientes con marcadores de riesgo trombotico (aumento de ferritina >7g/L)
- d. Las pacientes que requieran ingreso se tratarán de igual forma que si estuviera siendo ingresada por COVID-19.
- e. Si la paciente necesita cesárea se recomienda anestesia neuraxial y si se utiliza epidural se recomienda quitar catéter luego de finalizada la cesárea para mejor manejo anticoagulante y se debe tener una estricta vigilancia sobre la evolución de la paciente.
- f. Reiniciar trombo-profilaxis con HBPM tras el parto con la primera dosis de la 6 a las 8 horas, esto dependiendo del sangrado.
- g. Luego del parto se sugiere ajustar la HBPM dependiendo de los marcadores de riesgo trombotico de cada paciente.
- h. Se recomienda seguimiento y evolución de los marcadores de riesgo trombotico (ferritina, fibrinógeno y plaquetas) y dependiendo de valores iniciar con dosis terapéuticas.
- i. Por lo menos se sugiere la profilaxis de 7 a 10 días post parto valorando siempre los valores de riesgo cardiaco.

- j. Se puede valorar si se prolonga hasta 6 semanas la anticoagulación si la paciente ha tenido datos de gravedad durante el tercer trimestre.
- k. En caso de ingresar a una UCI tras el parto se sugiere usar las mismas pautas que con el resto de los pacientes.
- l. En caso de contraindicar la terapia farmacológica antitrombótica se debe realizar métodos mecánicos. Como la compresión neumática intermitente.
- m. Para mantener anticoagulación no se recomienda fármacos con acción de vit K por las interacciones que pueda ocasionar o por la dificultad de manejo o monitorización.

Se recomienda mantener anticoagulación según indicaciones:

Tabla 30. Manejo de fármacos antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales.

Tratamiento crónico	Tratamiento propuesto
Antiagregantes monoterapia	
Aspirina 100-300	Continuar
Triflusal	Sustituir por aspirina 100 mg
Clopidogrel	Sustituir por aspirina 100 mg si no se puede entonces utilizar Prasugrel
Antiagregantes terapia dual	
Clopidogrel / Ticagrelor	Sustituir por Prasugrel
Prasugrel	Continuar
Alternativa	Continuar aspirina + HBPM a dosis anticoagulantes

Antivitamina K	
Acenocumarol	Sustituir HBPM a dosis terapéuticas
Warfarina	
Anticoagulantes orales directos	
Apixaban	Sustituir por HBPM a dosis terapéuticas
Rivaroxaban	
Edoxaban	
Dabigatrán	

Fuente: elaboración propia con base en la referencia. ¹⁻²⁵

Tratamiento antiagregante plaquetario

Se recomienda siempre la aspirina sobre otros fármacos de esta familia por las pocas interacciones. Por el contrario, no se recomiendan fármacos como lopinavir/ritonavir si se combinan con clopidogrel o con ticagrelor ya que provocan una disminución en la acción de estos. Entre otras recomendaciones de fármacos de este grupo encontramos. ¹⁻²⁵

- A. AAS: Se debe continuar en ciertos casos como prevención y más si están instaurados anteriormente para el tratamiento de alguna enfermedad crónica de base que maneje el paciente.
- B. Clopidogrel: No se recomienda su uso debido a que puede disminuir su acción depende de los medicamentos con los que interactúe, pero si se administra como monoterapia no existe contraindicación.
- C. Ticagrelor: No se recomienda su uso se administra con medicamentos como lopinavir/ritonavir, pero de igual manera si se administra como monoterapia no existe contraindicación.

- D. Prasugrel: Se recomienda su uso por encima del clopidogrel en caso de que sea necesario la acción sobre el receptor P2Y12.
- E. Terapia dual: En este caso se sugiere la utilización de aspirina + Prasugrel y se puede administrar junto con dosis terapéuticas de HBPM y más si se requiere que actúe a nivel de los receptores P2Y12.

Interpretación de prueba de coagulación y manejo de hemorragias

Los pacientes portadores de COVID-19 pueden llegar a tener una serie de complicaciones hemorrágicas, esto a pesar de las pruebas que se realizan en la clínica.

La relación entre el TP, pueden ser menores y no ser importantes para la clínica y en muchos casos el TPTa en pacientes críticos con COVID-19 están dentro del rango de la normalidad, esto conlleva a deducir que exista cierta homeostasia entre mecanismos y nos son tan necesarios las pruebas de prueba hemorrágica.

Por otro lado, la concentración plasmática de antitrombina en muchos casos no tiene un gran cambio que sea sugestivo de tener una importancia clínica.¹⁻²⁵

La fibrinólisis en cambio se ve determinada por otros factores que puede conllevar a que exista lisis de trombos en la microvasculatura y más si se refiere al contexto de reacciones inflamatorias sistémicas, por lo que es prudente el desaconsejar el uso de cualquier antifibrinolítico en caso de sangrado en pacientes con COVID-19.¹⁻²⁵

Por los antecedentes antes mencionados se remiten las siguientes recomendaciones:

1. No administrar homeostáticos para corregir test de hemorragia, sino existe una hemorragia significativa.
2. En caso de sangrado, administrar plasma como primera opción (10-15 ml/kg) siempre que TP-ratio sea superior a 1.5
3. No usar complejo protrombótico como primera línea para corregir sangrado más si no se tienen datos de seguridad.
4. Si el paciente tiene una hemorragia aguda se debe mantener niveles plasmáticos de fibrinógeno ≥ 1.5 g/L concentrado en fibrinógeno o plasma fresco.
5. En hemorragia aguda se recomienda mantener las plaquetas en 50.000 como mínimo para compensar la competencia de homeostasia.

6. No se recomienda administrar antitrombina en infección por SARS CoV-2.
7. No usar ácido tranexámico, excepto en circunstancias de hemorragia grave y confirmación de hiper fibrinólisis mediante test.
8. Administrar hemoderivados homeostáticos en hemorragia aguda grave si se apoya en resultado de prueba viscoelásticos.
9. No se recomienda uso de factor vii en pacientes con Covid-19

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benalcázar, J., Tipantaxi S., Benítez, M. SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. No todo es nuevo. ARÁN [Internet] 2020 [Citado en mayo del 2022]; 72 (6): 286-297. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00173>
2. Cotrina, R., Sisniegas, C., Trombo-profilaxis en pacientes hospitalizados por Sars-Cov-2. Rev. Cuerpo Med. HNAAA. [Internet] 2021 [Citado en mayo del 2022]; 14 (1): 80-86. DOI: <https://doi.org/10.35434/rmhnaaa.2021.141.903>
3. Postigo, A., Mombiela, T., Bermejo, J., Fernández, F. Tromboembolismo Pulmonar. Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2021 [Citado en mayo del 2022]; 13 (41): 2405-2410. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.09.015>
4. Jiménez, O., Arilla, A., Antolí, A., Lo esencial en el seguimiento del tromboembolismo pulmonar en atención primaria. Formación Médica Continuada en Atención Primaria [Internet]. 2020 [Citado en mayo del 2022]; 27 (10): 532- 536. DOI: [10.1016/j.rmclc.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.05.001)
5. Blitzer R, Eisenstein S. Venous Thromboembolism and Pulmonary Embolism. Strategies for Prevention and Management. Surgical Clinics of North America [Internet]. 2021 [Citado en mayo del 2022]; 101 (5): 925-938. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.06.015>
6. Fitzpatrick, M., Prendergast, N., Rivera, B., Diagnóstico clínico y tratamiento [Internet]. Estados Unidos: Lange; 2020 [Consultado el 30 de mayo del 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.binasss.idm.oclc.org/ViewLarge>
7. Saied A, Shah J, Metwally A, Aiash H. Could Egyptian mummies tell us more about the history of coronaviruses. The Lancet [Internet]. 2021 [Citado en mayo del 2022]; 2 (9): 1-2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00194-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00194-4)
8. Jiménez Sánchez N. Tromboembolismo pulmonar: abordaje, diagnóstico y manejo. Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimiento [Internet]. 2021 [Citado en mayo del 2022]; 5 (5): 7-18. DOI: <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i5.267>
9. Ibarra G, García M, González A, García A, Guzmán L, Ledesma C, et al. Propuesta para manejo de la coagulopatía asociada a la COVID-19 en adultos. Gac Med Mex

- [Internet] 2020 [Citado en mayo del 2022]; 157 (1): 209-214. DOI: 10.24875/GMM.20000930
10. Acevedo J. Consenso Colombiano para la prevención, diagnóstico y manejo de condiciones trombóticas en pacientes adultos con COVID-19: aplicando el Marco de la Evidencia a la Decisión (EtD) GRADE. *Acta Med. Colomb* [Internet] 2020 [Citado en mayo del 2022]; 27 (5): 446-460. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2021.2078>
 11. Gómez, J., Montenegro, A., Gálvez, K., Molina, D., Amed, G., Echeverría, L., et al., Trombo-profilaxis, anticoagulación y coagulopatía en tiempos de pandemia: recomendación de la ACATA, ACMI, SCC CCV y ACMV. *Rev. Colomb Cardiol* [Internet] 2021 [Citado en mayo del 2022]; 28 (6): 539-547. DOI: 10.24875/RCCAR.M21000095
 12. Matos, A., Carvalho, T., Torres, A., Pereira, M., Gomes, E., Baptista, A., et al., Position Statement on the Use of Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Patients Infected with The New Coronavirus (COVID-19)-2020. *Arq. Bras Cardiol* [Internet]. 2020 [Citado en mayo del 2022]; 115 (2): 292-301. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200424>
 13. Pereira, S., Lopes, I., Margarita, A., Ho, C., Lemos, M., Rute, A., et al., Coagulation disorders in adults with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a scoping review. *Rev. Port Med Geral Fam* [Internet]. 2021; 37 (1) 421- 434. DOI: 10.32385/rpmgf.v37i1.13086
 14. González A, De la Peña A, Rojas M, López N, Cano M, García I, et al. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID 19. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* [Internet]. 2020 [Citado en mayo del 2022]; 63 (5): 44-57. DOI: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.5.08>
 15. Briceño G, Gutiérrez R, Sotomayor C, Ebner M, Allende F, Assar R. Pulmonary embolism risk factors for intensive care unit anticoagulated COVID-19 patients undergoing computed tomography angiography. *Rev. Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2021 [Citado en mayo del 2022]; 33 (3): 346-352. DOI: 10.5935/0103-507X.20210053
 16. Zelenty, W., Sama, A., Venous thromboembolismo and pulmonary embolism in spine surgery: Incidence, prevention, and management. Elsevier Inc. [Internet]. 2022

- [Citado en mayo del 2022]; 34 (1): 1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semss.2022.100923>
17. Kitano, D., Yonezama, K., Iwae, S., Sakakibara, S., Internal jugular vein thrombosis and pulmonary thromboembolism after head and neck reconstructive surgery. Elsevier Inc. [Internet]. 2020 [Citado en mayo del 2022]; 74 (6): 1239- 1246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.11.007>
 18. Postigo, A., Mombiola, T., Bermejo, J., Fernández, F., Protocolo diagnóstico y terapéutico del tromboembolismo pulmonar. Elsevier Inc. [Internet]. 2021 [Citado en mayo del 2022]; 13 (41): 2405- 2410. DOI: <https://www.clinicalkey.es/#/>
 19. Pasavento, R., Prandoni, P., Prevention and treatment of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Elsevier Inc. [Internet]. 2018 [Citado en mayo del 2022]; 164 (1): 150-156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.149>
 20. Serfas, J., Krasuski, R., Interventional Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Elsevier Inc. [Internet]. 2022 [Citado en mayo del 2022]; 40 (1): 103-114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.08.009>
 21. Noschang, J., Duarte, M., Dias, D., Duarte, J., Hochhegger, B., Pinheiro, P., et al., Pulmonary thromboembolism: new diagnostic imaging techniques. Radiol Bras [Internet]. 2018 [Citado en mayo del 2022]; 51 (3, S, Mazzaccaro, D., et al., Pulmonary thromboembolism in coronavirus disease 2019 patients undergoing thromboprophylaxis. Medicine [Internet]. 2021 [Citado en mayo del 2022]; 100 (1): 1-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000024002>
 22. Taccone, F., Gevenois, P., Peluso, L., Zoe, P., Lheureux, O., Brasseur, A., et al., Higher Intensity Thromboprophylaxis Regimens and Pulmonary Embolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. Critical Care Medicine [Internet]. 2020 [Citado en mayo del 2022]; 48 (11): 1087-1090. DOI: [10.1097/CCM.0000000000004548](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004548)
 23. Parreño, Á., Metodología de investigación en salud [Internet]. 1ª ed. Ecuador. Riobamba Instituto de Investigación; 2016 [Citado en junio del 2022]. Disponible en: <http://librodigital.sangregorio.edu.ec/librosusgp/B0>

24. Katzung, T., Farmacología. Examen & revisión. 13 ed. Estados Unidos. McGraw Hill; 2019. [Internet]. DOI: 132.174. 251.174
25. Behnood, B., Mahesh, V., Jiménez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggen, E., et al., Covid -19 and trombotic or tromboembolic disease: Implication for prevention, antitrombotic therapy and follow up. [Internet]. 2020. [Citado en octubre 2022]; 75 (23): 2950-2953. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
26. Llau, J., Fernandis, R., Sierra, P., Hidalgo, F., Cassinello, C., Gómez, A., et al., Recomendaciones de consenso SEDAR-SEMICYUC sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección de Covid-19. [Internet]Revista Española de Asestesiología y Reanimación. Rev. Esp Anestesiol Reanim. [Citado en octubre 2022] 2020; 67 (7): 391-399. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.05.007>
27. Salabei J, Fishman T, Asnake Z, Ali A, Iyer U. Covid-19 Coagulopathy: Current Knowledge and guidelines on anticoagulation. [Internet]. The Journal of cardiopulmonary and acute care. Heart and Lung. [Citado en noviembre 2022] 2021; 50 (2): 161-362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.01.011>
28. Carbonell P, Vargas M, García O, García A, Cabrera M, Pieró J, et al. COVID-19 y trombopprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria. [Internet]. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. SEMERGEN [Citado en noviembre 2022]. 2020; 46 (7): 479-486. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.07.007>
29. Carrasco E, Jimenes S, Ruiz P, Gil I, Caballer J, Ramirez J, et al. Enfermedad trombótica Venosa en Atención Primaria. [Internet]. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. SEMERGEN [Citado en noviembre 2022]. 2020; 3 (2): 2-159. DOI: <https://semergen.es/files/docs/grupos/vasculopatias/tromboembolica-atencion-primaria.pdf>