UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA

MORBIMORTALIDAD ASOCIADA AL USO DE ANTICOAGULANTES EN EL TRATAMIENTO CONTRA SARS-CoV-2 EN EL ADULTO MAYOR ENTRE LOS 65-80 AÑOS EN LAS POTENCIAS G8

AUTORES:

LEIDY QUESADA CORRALES

MARVIN GERARDO QUIRÓS GUZMÁN

TUTORA:

DRA. MELISSA MARISOL MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ

SAN JOSÉ, 2021

Contenido

CAPÍTULO I. 10

INTRODUCCIÓN 10

Planteamiento del problema 10

Objetivos 14

Objetivo general 14

Objetivos específicos 14

Justificación 15

Antecedentes Históricos 18

Antecedentes Internacionales. 20

Antecedentes Nacionales. 32

CAPÍTULO II. 33

MARCO TEÓRICO 33

Orígenes de Covid- SARS-CoV – MERS2- 33

Taxonomía Coronavirus 34

Estructura y Morfología 35

Replicación Viral 36

Fisiopatología del Coronavirus 38

Signos y Síntomas del COVID-19 43

Manifestaciones pulmonares de la COVID-19 44

Síndrome de Enfermedad Respiratoria Aguda 45

Diagnóstico de Covid-19: Pruebas de detección de ácidos nucleicos: PCR 55

Pruebas de detecciónde antígenos (Ag) 55

Pruebas de detección de anticuerpos (Ac): IgM/A e IgG 56

COVID-19 y el Adulto Mayor 58

Inmunosenescencia y respuestas virales ineficaces 58

Cambios relacionados con el envejecimiento en el sistema inmunológico innato 60

Tormenta de citocinas inducida por COVID-19 en adultos mayores y sus consecuencias 60

Envejecimiento, enfermedad crónica y resultados adversos de COVID-19 61

Coagulopatía en el COVID-19 63

Comparación de Parámetros entre la Coagulación en el COVID, Sepsis y CID 63

Implicaciones Terapéuticas 67

La Utilización de Dímero D 67

Remplazo de factores la Coagulación 67

Otras Opciones Terapéuticas 68

Algoritmo y Sistema de Puntuación propuesto por Hadid et al. para la administración de Anticoagulantes en pacientes con COVID-19 69

Anticoagulantes 71

Anticoagulantes Parenterales 72

Efectos Secundarios y Tóxicos de Anticoagulantes Parenterales 73

Anticoagulantes Orales o Antivitaminas K 74

Nuevos Anticoagulantes Orales 75

Etexilato de Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán 75

Medicamento y Dosificación 76

Uso Clínico de los Anticoagulantes 77

Trombosis Venosa Profunda y Embolismo Pulmonar 77

Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento ST 77

Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST 78

Fibrilación Atrial (FA) 78

El Uso de Heparinas o Anticoagulantes Orales, implicaciones actuales en Covid 78

Contraindicaciones al tratamiento Anticoagulante 79

Fármacos y otros factores que pueden interferir con el tratamiento anticoagulante oral 79

Manejo Actual de los Pacientes Sar-Cov-2 en Costa Rica 81

Modalidad de Traslado y Valoración en los Pacientes Covid-19 en Costa Rica 81

ULTRASONIDO PULMONAR EN EL PUNTO DE ATENCIÓN (POCUS) 84

Protocolo de Medicamentos Covid-19 en Costa Rica 85

CAPÍTULO III. 89

MARCO METODOLÓGICO 89

Tipo de Estudio 89

Diseño de Estudio 89

Fuentes de Análisis 90

Sujetos 91

Instrumentos 91

Procedimientos y Recolección de datos 91

Categoría de Análisis 113

CAPÍTULO IV. 115

ANÁLISIS DE RESULTADOS 115

Objetivo 1: Identificar la tasa de incidencia de sangrados con el uso de anticoagulantes a dosis profilácticas en pacientes SARS-CoV-2 115

Objetivo 2: Comparar la mortalidad en pacientes COVID-19 en el uso de anticoagulantes a dosis terapéuticas versus pacientes no coagulados 128

Objetivo 3: Establecer el riesgo-beneficio con la administración de AC en pacientes COVID-19 135

CAPÍTULO V. 144

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 144

Conclusiones 144

Evaluar el uso de anticoagulantes a pacientes COVID-19 en el paciente adulto mayor en edades 65-85 años, con el fin de determinar su mortalidad y morbilidad en las principales potencias G8 144

Identificar la tasa de incidencia de sangrados con el uso de anticoagulantes a dosis profilácticas en pacientes SARS-CoV-2 144

Comparar la mortalidad en pacientes COVID-19 en el uso de anticoagulantes a dosis terapéuticas versus pacientes no coagulados 145

Establecer el riesgo-beneficio con la administración de anticoagulantes en pacientes con SARS-CoV-2 145

Recomendaciones 146

Referencias bibliográficas 147

Imágenes

Imagen 1.Taxonomia del Coronavirus…… 35

Imagen 2. Estructura del Virión……...36

Imagen 3. Ciclo Viral……...37

Imagen 4. Fisiopatología de COVID-19……. 40

Imagen 5. Activación de la tormenta de citosinas mediada por el SARS CoV-2…….. 41

Imagen 6. Un modelo de infección y replicación de SARS-CoV-2…….. 42

Imagen 7. Progresión de COVID-19 durante cuatro días en un hombre de 28 años…...44

Imagen 8. Neumonía COVID-19 con SDRA superpuesto en un hombre de 61 años que acudió al servicio de urgencias por hipoxia y posteriormente fue sometido a intubación……...46

Imagen 9. Dilatación bronquial en un hombre de 83 años con COVID-19 con hipoxia persistente y aumento repentino de D-niveles de dímeros, hallazgos relacionados con la EP….. 47

Imagen 10. Evolución temporal de los cambios pulmonares en un hombre de 59 años con neumonía COVID-19 evaluados mediante radiografía de tórax y TC durante un período de dos meses, que se complicó por el desarrollo de un neumotórax (C.A)……..…….. 47

Imagen 11. Cambios pulmonares temporales de la neumonía COVID-19 en la TC en una mujer de 36 años. (C.A) ……49

Imagen 12. Embolia en silla de montar en un hombre de 52 años que acudió al servicio de urgencias por hipoxia y taquicardia y obtuvo resultados positivos en la prueba de COVID-19. (C.A) ……50

Imagen 13. Tromboembolismos venosos profundos en pacientes hospitalizados por COVID-19……. 51

Imagen 14. Tromboembolismos venosos superficiales y profundas en pacientes hospitalizados por COVID-19…….. 52

Imagen 15. Trombosis periférica en paciente de 78 años hospitalizado por COVID-19. 53

Imagen 16. Trombosis en paciente de 58 años hospitalizado por COVID-19……..54

Imagen 17. Cambios dependientes del tiempo en la coagulación y marcadores fibrinolíticos en COVID-19…… 66

Imagen 18. Un algoritmo propuesto para clasificar COVID-19 con fines de anticoagulación……..71

Imagen 19. Puntos de exploración de LUSS & Puntaje de Ultrasonido según escala utilizada en CEACO…….85

Imagen 20. Relación entre la clínica, laboratorios, imágenes, serologías y el tratamiento propuesto para COVID19 CEACO……86

Tablas

Tabla 1.Características Principales SARS-MERS-COVID-19……..……38

Tabla 2. Resumen de las diferentes técnicas de detección de SARS-CoV-2…….57

Tabla3.Diferenciación de la coagulopatía inducida por COVID-19 y Sepsis convencional……..…….65

Tabla 4. Sistema de Puntuación Coagulación por Covid-19 (CIC) propuesto……. 69

Tabla 5. Anticoagulación terapéutica y en dosis profilácticas……. 70

Tabla 6. Principales beneficios y desventajas de los nuevos anticoagulantes orales respecto al resto de anticoagulantes…….……76

Tabla 7. Contraindicaciones Absolutas y Relativas Anticoagulación……...79

Tabla 8. Fármacos que aumentan o disminuyen la interacción con los fármacos anticoagulantes……...80

Tabla 9 Factores en relación al paciente y de laboratorio o gabinete asociados a mal pronóstico en COVID-19……83

Tabla 10. Principales fármacos utilizados en tromboprofilaxis y sus dosis recomendadas……...123

Tabla 11. Anticoagulantes orales disponibles en Costa Rica y sus principales características……131

Tabla 12. Resumen de consideraciones de los diferentes anticoagulantes en el Covid-19……..142

CAPÍTULO I.

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

En la actualidad, la infección por el virus SARs-CoV-2 es un problema de salud mundial, que ha venido a evidenciar la falta de preparación antes situaciones complejas que necesitan de una atención rápida y eficaz, ya que, según Porfidia y Pola (2020), los médicos que asisten a pacientes COVID-19 positivos se enfrentan a retos nuevos e inesperados. Uno de ellos es la correcta prevención y diagnóstico de la tromboembolia venosa (TEV) y, en general, el tratamiento de la hipercoagulación, que parece estar presente en estos pacientes.

Como describen Miesbach y Makris (2020), en diversos estudios inmunológicos se ha encontrado que las citocinas proinflamatorias, como lo son la interleucina 6 (IL-6), IL-17A, y el factor de necrosis tumoral, se encuentran elevadas, en cuyos pacientes se presenta una infección por SARS-CoV-2 grave. Estas citosinas están implicadas en importantes vías de la coagulación, y al verse afectadas generan estados de hipercoagubilidad, que a su vez predisponen a una formación anormal de coágulos.

Por otra parte, Miesbach y Makris (2020) establecen que existen diversos tipos de pacientes con factores de riesgo, que pueden agravar considerablemente el curso de la infección por el COVID-19. Entre dichos factores se pueden mencionar la edad avanzada, esta ciertamente es una de las características que más muestra infecciones a nivel mundial; además, otra notoriedad es el género masculino, que presenta un mayor índice de infección en comparación con las mujeres; así mismo la presencia de patologías crónicas.

Los cambios funcionales por los que atraviesa el cuerpo humano, durante la infección activa por el virus SARS-CoV-2, son evidentes, y provocan un estado de hipercoagubilidad que debe ser abordado **lo más rápido posible**, para brindarle un adecuado tratamiento al paciente y prevenir

eventos fatales como la muerte. De esta manera, su estabilidad no será comprometida y su posibilidad de sobrevida será mayor, aún si presenta algún riesgo mayor debido a patologías concomitantes.

Por lo tanto, siendo esto un riesgo identificado actualmente y que presenta complicaciones graves para la vida del paciente, deben realizarse investigaciones exhaustivas, que brinden todos los datos necesarios para identificar los diferentes tipos de anticoagulantes, que presenten una mayor efectividad y menos efectos contraproducentes durante su uso. Así mismo, brindarles la posibilidad a los pacientes, quienes se ven afectados por esta condición, de tener una posibilidad de sobrevida mayor.

Por su parte, Billett et al. (2020) denotan que, mediante varias investigaciones dadas al inicio de la pandemia, se logró constatar que la anticoagulación tiene una relación beneficiosa en los pacientes positivos por el COVID-19. Se demuestra su eficacia, ya sea mediante la disminución de eventos trombóticos o por la reducción en las tasas de mortalidad, en cuyos pacientes han sido tratados con dichos anticoagulantes. Si bien existe una evidencia escasa al respecto, los estudios fundamentados en estos datos cuentan con porcentajes reales.

A pesar de que se cuenta en la actualidad con diversos estudios que incluyen varios tipos de fármacos para la anticoagulación, utilizados en el tratamiento para la infección por el virus SARS-CoV-2, y que estos se asocian con índices altos de supervivencia, aún no se reconoce del todo su utilización como parte del esquema básico de tratamiento en pacientes COVID-19. Se puede señalar que la importancia de cualquier factor que influya, en una manera positiva, sobre la supervivencia humana ante esta catastrófica enfermedad, debería ser estudiada con suma atención.

Según Matli et al. (2021), la patología del COVID-19 genera en los pacientes diversos eventos trombóticos, como lo son la trombosis venosa profunda (TVP) e incluso las embolias pulmonares (EP), testo mediante un estado de hipercoagubilidad desarrollada, debido a la

alteración de los mecanismos normales de coagulación. Además, se ha visto que estos pacientes son asociados con un mayor índice de mortalidad, en comparación con aquellos que no son tratados con ningún tipo de anticoagulación previo.

Por lo tanto, siendo esto un riesgo y una complicación debidamente identificada en la mayoría de los pacientes, el uso de la tromboprofilaxis rutinaria y la anticoagulación son estrategias que deben ser empleadas en los pacientes que sean aptos y cumplan con los criterios necesarios para su uso. Por consiguiente, debe realizarse la diferenciación de cada anticoagulante según su grupo, sus características, mecanismos de acción y efectos secundarios, para así tener una apropiada respuesta a la hora del tratamiento.

Por otra parte, Nadkarni et al. (2020) hacen una comparación minuciosa en el tratamiento a pacientes COVID-19, donde se evalúa la dosificación terapéutica versus la dosificación profiláctica. Así mismo, los resultados arrojan que existe una disminución del 14% sobre el riesgo de mortalidad en los pacientes que fueron tratados con dosis terapéuticas, en comparación con las dosis profilácticas, además de una reducción importante en el riesgo de intubación.

Los fármacos utilizados incluyeron la Heparina No Fraccionada (HNF) utilizada en su mayoría en dosificación profiláctica, la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) igualmente en dosis profilácticas, los anticoagulantes orales directos (ACOD) utilizados en dosis terapéuticas, y la warfarina también con indicación terapéutica. Notablemente, se identificó que la HBPM presenta un beneficio mayor en cuanto a la disminución del riesgo de mortalidad que la HNF.

Así mismo, de acuerdo con Nadkarni et al. (2020), en cuanto a los efectos secundarios que puede generar la dosificación, ya sea profiláctica o terapéutica, se encuentra primordialmente el riesgo de sangrado. Según los datos generados a través de dicho estudio, se contempla que existe un riesgo bajo de presentar sangrados durante el tratamiento; además, se encontró que existe un

porcentaje más elevado de sangrado en los pacientes que fueron tratados con anticoagulación terapéutica versus la anticoagulación a dosis profilácticas.

En cuanto a la evidencia encontrada, hasta el momento, en los diversos estudios se puede concluir que los resultados apuntan a una posible complicación, que puede surgir como el riesgo del sangrado en uso del tratamiento antitrombótico intrahospitalario para combatir el virus SARS-CoV-2. A su vez, estas complicaciones pueden presentarse mayoritariamente en pacientes que presenten alguna predisposición médica previa, y de ahí la importancia de realizar una estratificación de riesgo previa a los pacientes.

Según Susen et al. (2020), concluyen que la infección por COVID-19 afecta a diversos tipos de personas; especialmente se ha connotado en pacientes obesos y en estados críticos, donde esta enfermedad genera riesgos trombóticos, particularmente asociados a estas personas. El tratamiento con agentes anticoagulantes, como lo son la HBPM o la HNF, ha demostrado efectos positivos en la mortalidad en los pacientes hospitalizados, esto en dependencia de adecuadas dosis y de una monitorización periódica, que optimice el apropiado manejo y minimice los posibles efectos secundarios como el sangrado.

Por lo tanto, se dice que el uso de la anticoagulación como tratamiento en los pacientes afectados por el virus SARS-CoV-2 puede ser una opción factible, como un fármaco seguro, siempre y cuando sean estratificados los factores de riesgo de cada paciente, además de tener una adecuada monitorización durante el proceso de administración. A pesar de esto, algunos estudios también señalan que se debe estudiar más el uso de dichos fármacos en cuanto a sus efectos secundarios. Por lo mencionado anteriormente, surge la siguiente interrogante**:** ¿El uso de la anticoagulación es eficaz en la disminución de la tasa de mortalidad en los pacientes afectados por la infección por el virus del SARS-CoV-2?

Objetivos

Objetivo general

Evaluar el uso de anticoagulantes a pacientes COVID-19 en el paciente adulto mayor en edades de 65-85 años, con el fin de determinar su mortalidad y morbilidad en las principales potencias G8.

Objetivos específicos

I. Identificar la tasa de incidencia de sangrados con el uso de anticoagulantes a dosis profilácticas en pacientes SARS-CoV-2.

II. Comparar la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 a dosis terapéuticas versus pacientes no coagulados.

III. Establecer el riesgo-beneficio con la administración de anticoagulantes en pacientes con SARS-CoV-2.

Justificación

La presente investigación, sirve para estudiar la eficacia del uso de anticoagulantes como tratamiento para el SARS-CoV-2, cuán eficaz es para este padecimiento, y si realmente se podría utilizar como tratamiento terapéutico o profiláctico. Además, sirve para poder saber las recurrencias de sangrado como efecto secundario con la administración de estos fármacos, así como la disminución en las tasas de mortalidad y supervivencia que se pueden mostrar con el uso de estos medicamentos.

En un estudio observacional, hecho por el Instituto Mount Sinai Heart de Nueva York, se ha visto que los pacientes que recibieron tanto una dosis "terapéutica" o completa, como una dosis "profiláctica" o más baja de anticoagulantes, tuvieron cerca de un 50% más de posibilidades de supervivencia y, aproximadamente, un 30% menos de posibilidades de intubación que los que no tomaban anticoagulantes. Se analizaron seis regímenes anticoagulantes diferentes. De todos ellos, la heparina de bajo peso molecular terapéutica y profiláctica y el apixabán terapéutico lograron los mejores resultados (Nadkarni et al., 2020, p.1819).

La tromboprofilaxis se ha asociado con una reducción significativa en la mortalidad (Odds ratio: 0,374; Índice de confianza del 95%: 0,154-0,901; percentil: 0,029) en pacientes con enfermedad COVID-19 grave. Las guías sugieren tromboprofilaxis para todos los pacientes hospitalizados en ausencia de contraindicaciones (ejemplo: hemorragia activa), considerando la falta de efectos nocivos de dosis profiláctica. El reingreso hospitalario es raro por la enfermedad trombótica, pero puede mitigarse con el uso de anticoagulantes (Bristogiannis et al., 2021, p.5).

En cuanto a la dosis terapéutica, otros estudios han demostrado una ventaja de supervivencia de la anticoagulación terapéutica frente a la profiláctica, aunque se ha visto un aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas graves (OR: 1,83; IC del 95%: 0,53-5,93, p: 0,33). De hecho, ha mostrado una supervivencia similar en pacientes con unidad de

tratamiento intensivo (UIT), independientemente de la intensidad de anticoagulación con aumento exponencial del riesgo hemorrágico (Bristogiannis et al., 2021, p.8).

Con los resultados de esta investigación, por medio del estudio de los distintos artículos académicos, permite discernir el uso de anticoagulantes en el papel del COVID-19, ya sea de modo terapéutico o profiláctico; además, se podrán beneficiar todos aquellos pacientes que padecen esta enfermedad, ya que, con una adecuada administración de estos fármacos, se permite disminuir la incidencia de trombosis como complicación de la SARS-CoV-2, así como bajar la mortalidad de esta.

También es importante no obviar los efectos adversos de estos medicamentos, destacando los sangrados que pueden tener como riesgo de su administración. Por eso, con el análisis de diferentes estudios, se verá cuáles factores son los más frecuentes de hemorragias, y así determinar cuáles pacientes son susceptibles y no deben prescribirse. Denic et al (2021) hace mención de esto: los anticoagulantes orales directos (ACOD) tienen vidas medias más largas que la heparina de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada, lo que puede ser complicado en procedimientos invasivos urgentes y el desarrollo de daño renal (p.38).

Si bien todas las personas están expuestas a infectarse por el SARS-CoV-2, existe un grupo de riesgo más susceptible a enfermar gravemente. Es por ello que la presente investigación hace enfoque en la población geriátrica, donde se analiza el riesgo-beneficio de la administración de los anticoagulantes, y poder saber si en la población adulta mayor es recomendable su administración.

La enfermedad por el coronavirus representa una gran carga sobre la vida pública y sobre la atención en la salud. Además, está asociada a malos resultados relacionados con la hipercoagulabilidad, debido a la alta incidencia de complicaciones tromboembólicas en ciertas poblaciones de alto riesgo y ancianos. En dichas poblaciones se desconoce si las terapias

antitrombóticas pueden ser beneficiosas, y ofrecer una disminución contra la mortalidad en pacientes SARS-CoV-2 (Brouns et al., 2021, p1648).

Los estudios hablan en cuanto al uso de estos fármacos en el Coronavirus, que ha sido un tema de controversia acerca de su empleo, como mencionan Billett et al. (2020): “No está claro si la anticoagulación terapéutica, particularmente en aquellos con enfermedad grave, es más beneficiosa que la tromboprofilaxis” p 1698. Por este motivo, esta investigación recopila varias revistas médicas que pueden orientar en qué circunstancias o en qué casos es adecuada su administración, y ser objeto de fuente bibliográfica en la universidad.

En lo que respecta a la investigación, esta permite resolver un problema real, ya que la infección por el virus SARS-CoV-2 genera un estado inflamatorio que favorece enormemente el riesgo trombótico. Es por ello que es fundamental conocer el riesgo de los pacientes, hacer una adecuada estratificación y establecer el tratamiento antitrombótico más eficaz. Cada vez existen más datos que sugieren que el tratamiento antitrombótico óptimo puede reducir la mortalidad asociada a esta infección (Vivas et al., 2020, pp. 2-3).

En cuanto al valor teórico, dicha información recolectada apoya la teoría del uso anticoagulantes en pacientes con SARS-CoV-2, fundamentando el uso individualizado en cada paciente. Con base en los resultados de esta investigación, se podrá sustentar más ampliamente con varias opiniones de diferentes estudios, para poder objetivar si es o no conveniente la administración de estos fármacos de manera profiláctica en pacientes SARS-CoV-2.

Se espera saber, con los resultados, si la administración de los anticoagulantes en pacientes COVID-19 puede tener diferentes variables en cada paciente con respecto a su dosis, y también si hay que hacer ajuste de la misma. En relación con eso, Denic et al (2021) menciona que el: “Beneficio clínico de la tromboprofilaxis ‘mejorada’ o ‘en dosis altas’ (a menudo dos veces más

altas que las dosis profilácticas estándar), aunque más bajas de dosis terapéuticas, sigue siendo controvertido" (p.37).

Varios estudios sugieren que las dosis profilácticas de rutina de anticoagulantes pueden ser insuficiente para prevenir el tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19 de alto riesgo, especialmente en aquellos que tienen parámetros de coagulación elevados: dímero D, PT, aPTT. Esto puede ser especialmente cierto para los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, donde la incidencia de complicaciones trombóticas venosas primarias oscila entre el 31% hasta un 69% en pacientes con COVID-19 (Denic et al., 2021, p.37).

El trabajo tiene una utilidad metodológica, ya que podrían realizarse futuras investigaciones donde se usarán metodologías compatibles, pues, ante la falta de un consenso sobre el uso de anticoagulantes en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2, con la presente investigación se pretende hacer un análisis de los resultados obtenidos en los distintos estudios previos, con el fin de evaluar el impacto de los anticoagulantes, e identificar cuál medicamento tiene mejor eficacia en el tratamiento.

De acuerdo con Jiménez et al. (2020), en la actualidad se carece de ensayos clínicos prospectivos que evalúen estos escenarios en COVID-19. Se recomienda que todos los pacientes con criterios de ingreso por esta enfermedad reciban anticoagulación profiláctica, y valorar un esquema más intensivo de acuerdo con una estrategia individualizada y dinámica (p.210).

Antecedentes Históricos

La historia de la evolución del COVID-19 fue generada en el año 2019, con la primera aparición de un paciente en Wuhan, donde transcurrió tiempo después para que se empezaran a generar alertas sanitarias a nivel mundial. Posteriormente, se fueron generando datos sobre la afectación que esta infección generaba a niveles sistémicos, donde se fue exponiendo la presencia de complicaciones trombóticas en los pacientes críticamente enfermos.

Con el descubrimiento de los anticoagulantes como la heparina y warfarina, ya tienen más de medio siglo, con lo cual se ha hecho uso de los anticoagulantes en el manejo agudo de algunas enfermedades de origen cardiovascular. La heparina fue el primer medicamento encontrado durante las dos primeras décadas del siglo XX; actualmente este medicamento es ampliamente usado como inhibidor de la vía de la cascada común de la coagulación. Su nombre heparina es basado de la palabra griega “hepar”, cuyo significado es hígado, de donde la sustancia llamada heparanfosfátido fue extraída de un canino en el año 1916 (Molina et al., 2020, p. e365).

Best, en 1920, médico canadiense, logró desarrollar la Heparina No Fraccionada (HNF), figura importante en la toma de purificación, Por otro lado, el pionero de la síntesis de Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) fue el Instituto Choay en Francia, a finales de la década de los sesenta, para establecer su comercialización 20 años más tarde, donde los investigadores encontraron que una parte de la molécula de la heparina era necesaria para la inhibición del factor Xa (Molina et al., 2020, p. e365).

En lo que respecta a la warfarina, su historia inicia en la Gran Depresión en los Estados Unidos de América, donde se vio una serie de muertes de ganado vacuno debido a la ingesta del falso trébol dulce. Este suceso captó la atención de muchos, debido a la situación económica de esa época. Fue entonces que la Universidad de Wisconsin contrató al agrónomo Karl Link, quien, junto a un equipo, lograron detectar el gen del agente hemorrágico al microscopio de un trébol rancio (Molina et al., 2020, p. e365).

Los nuevos anticoagulantes orales surgieron tras limitaciones encontradas con el uso de las heparinas y la warfarina; estos nuevos exponentes buscaban generar reacciones más específicas en la cascada de la coagulación, además de mejorar el perfil de eficacia y seguridad frente a su uso. Por otra parte, al ser administrados por vía oral, iban a generar una disminución en los costos de aplicación, ya que no se requería el uso de personal calificado para su ingesta y un riesgo

disminuido de posibles complicaciones, pues al presentar dosis fijas era sumamente manejable (Franchini et al., 2016, p. 177).

En la actualidad, existen dos tipos de anticoagulantes orales autorizados en el uso de eventos tromboembólicos, en los cuales figuran inhibidores del factor Xa, como lo es el apixabán, el cual mostró una eficacia importante en la reducción del tromboembolismo, en comparación con la enoxaparina, el edoxabán y la rivaroxabán, que fue comparada con la enoxaparina y la warfarina, y no demostró presentar una eficacia mayor, y el inhibidor de trombina dabigatrán, el cual mostró un riesgo de sangrado menor en diversos estudios, en comparación con la warfarina (Franchini et al., 2016, p. 181).

Antecedentes Internacionales.

Según Thachil (2020), en su estudio "La heparina versátil en COVID-19", cuyo objetivo principal fue analizar y exponer una serie de propuestas que ayudaran con la prevención de la tromboembolia en los pacientes afectados por la COVID-19 con el uso potencial de la heparina, llegó a la conclusión de que la anticoagulación en pacientes graves, con dosis adecuadas y ajustadas, en dependencia de la gravedad en cada paciente con heparina de bajo peso molecular, demuestra una reducción en los índices de mortalidad.

Según Testa et al. (2020), en un estudio llamado "Cambio de anticoagulantes orales a heparina parenteral en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2", el objetivo de ese estudio fue el de las características farmacológicas de los anticoagulantes orales (ACOD), las múltiples interacciones farmacológicas debidas al tratamiento de la enfermedad aguda, y la posible necesidad de ventilación mecánica con hospitalización en unidades de cuidados intensivos en pacientes con SARS-CoV-2. Se concluyó que los anticoagulantes orales se deben cambiar por los anticoagulantes parenterales, se deben considerar las mediciones plasmáticas específicas de ACOD antes de

comenzar con heparina en pacientes con deterioro de la función renal, posibles interferencias farmacológicas u otras condiciones críticas, considerando la posible acumulación del fármaco.

De acuerdo con el análisis realizado por Ayerbe et al. (2020), en su artículo “La asociación entre el tratamiento con heparina y la supervivencia en pacientes con COVID-19", se buscó hacer una comparación acerca de si el uso de heparina genera una modificación real en el índice de mortalidad en los pacientes infectados por la COVID-19, y así generar respuestas sobre incógnitas que existen en la actualidad sobre el adecuado manejo de los pacientes con enfermedad grave.

El estudio fue de tipo observacional de 2 075 pacientes ingresados en 17 hospitales españoles, los cuales se sitúan en las provincias de Barcelona, La Coruña, León, Madrid, Pontevedra y Toledo, cuya mediana de edad fue 67/57 años, todos confirmados por infección del COVID-19, mediante la prueba de reacción de polimerasa. Se concluyó que la heparina tiene un efecto positivo sobre la mortalidad en los pacientes en quienes es implementada.

Paranjpe et al. (2020), en un estudio con el nombre “Asociación de la anticoagulación de la dosis de tratamiento con la supervivencia hospitalaria en pacientes hospitalizados con COVID-19”, evalúan la asociación entre la administración de anticoagulantes (AC) intrahospitalarios y la supervivencia en una gran cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19. El método de estudio se realiza entre el 14 de marzo y el 11 de abril de 2020, cuando 2773 pacientes fueron hospitalizados con COVID-19. Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, para evaluar el efecto de la AC sistémica en dosis de tratamiento (incluidas las formas oral, subcutánea o intravenosa) sobre la mortalidad hospitalaria.

En conclusión, los hallazgos sugieren que la dosis de tratamiento sistémico de anticoagulantes puede estar asociada con mejores resultados entre los pacientes hospitalizado con COVID-19. Sin embargo, los beneficios potenciales de la AC sistémica deben sopesarse con el

riesgo de hemorragia y, por lo tanto, deben individualizarse. En pacientes con ventilación mecánica con anticoagulación, se ha asociado a una mejor supervivencia luego de hacerse un ajuste de esta.

Según Al-Samkari et al. (2020), en la investigación con el título "COVID-19 y coagulación: manifestaciones hemorrágicas y trombóticas de la infección por SARS-CoV-2", el método de estudio retrospectivo multicéntrico describe la tasa y la gravedad de las complicaciones hemostáticas y trombóticas de 400 pacientes con COVID-19, ingresados en el hospital (144 en estado crítico) que recibieron principalmente anticoagulación profiláctica en dosis estándar (p.489).

En conclusión, se observa que en pacientes con COVID-19 se asoció con tasas similares de trombosis y hemorragia a las observadas en pacientes hospitalizados con grados similares de enfermedad crítica. Los niveles elevados de dímero D en la presentación inicial predijeron complicaciones hemorrágicas, complicaciones trombóticas, enfermedad crítica y muerte. Más allá del dímero D, la trombosis se asoció principalmente con marcadores inflamatorios más que con parámetros de coagulación. Se necesitan ensayos clínicos aleatorios para determinar la dosis óptima y el curso de la tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19 (p.498).

Según Paolisso et al. (2020), en su estudio denominado "Experiencia preliminar con la estrategia de heparina de bajo peso molecular en pacientes con COVID-19", el objetivo fue investigar la asociación entre diferentes dosis de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) y la mortalidad entre los pacientes hospitalizados por COVID-19. Se concluyó que la dosis intermedia de HBPM parece estar asociada con una menor incidencia de mortalidad, en comparación con la profilaxis estándar de TVP en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Según Hanif et al. (2020), en una publicación médica nombrada "Complicaciones trombóticas y anticoagulación en la neumonía COVID-19: una experiencia hospitalaria de la ciudad de Nueva York", el estudio tiene como objetivo estudiar la frecuencia de las complicaciones

trombóticas y el impacto de la anticoagulación en los resultados de los pacientes hospitalizados. Se concluyó que el tratamiento con anticoagulación terapéutica se asoció con una mejor mortalidad hospitalaria, en comparación con la anticoagulación profiláctica en pacientes que requieren ventilación mecánica.

De acuerdo con Gavioli et al. (2020), en “Perspectivas actuales de la anticoagulación en pacientes con COVID-19”, analizaron la terapia antitrombótica desde un punto de vista integrado, para comprobar la eficacia sobre la prevención de posibles afectaciones trombóticas, e incluso cardiovasculares, que se podrían presentar en los pacientes internados por el COVID-19. Este enfoque fue únicamente basado en la experiencia clínica presentada por los autores hasta el momento actual de la pandemia.

El análisis del estudio se realizó mediante un algoritmo de tratamiento en dependencia de ciertos factores, como los niveles del dímero D. Se concluyó que si bien las dosis específicas y el inicio exacto de cuándo se debe iniciar la terapia antitrombótica aún cuenta con cierto vacío de conocimiento, se confirmó que la HBPM utilizada en los diversos pacientes presentó una asociación a pronósticos mejores en las personas que fueron tratadas con ella, en comparación con otro tipo de anticoagulante.

De acuerdo con Hippensteel et al. (2020), en la publicación médica llamada “Heparina como terapia para COVID-19: evidencia actual y posibilidades futuras”, el objetivo del estudio es proporcionar una descripción general de los datos que respaldan el uso terapéutico de la heparina, tanto no fraccionada como de bajo peso molecular, como anticoagulante para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Adicionalmente, se revisa la evidencia preclínica que establece la plausibilidad biológica de la heparina, y los fármacos sintéticos similares a la heparina, como terapias para COVID-19 a través de efectos antivirales y antiinflamatorios.

En el estudio se concluyó que la heparina puede resultar beneficiosa en el tratamiento de la coagulopatía de esta enfermedad, y no se ha evaluado sistemáticamente la utilización de anticoagulación terapéutica antes del desarrollo de trombosis en COVID-19. Además, aunque se sabe que la heparina posee efectos no anticoagulantes que pueden ser beneficiosos en COVID-19 (es decir, antivíricos y antiinflamatorios directos), se debe considerar el equilibrio entre sus beneficios y riesgos.

De acuerdo con Nadkarni et al. (2020), en su estudio "Anticoagulación, hemorragia, mortalidad y patología en pacientes hospitalizados con COVID-19", presentaron como finalidad observar los beneficios que representa la anticoagulación en los pacientes infectados por COVID-19, describir su asociación con la mortalidad, la intubación y el riesgo de sangrados, con el fin de mostrar si el tratamiento era óptimo, seguro y necesario para los pacientes con esta infección.

Se estudiaron cerca de 4 389 pacientes, con una edad media de 65 años, divididos en grupos que representaran una anticoagulación profiláctica, terapéutica o sin ningún tipo de anticoagulación. Se concluyó que la anticoagulación se asoció con una menor mortalidad e intubación entre los pacientes hospitalizados con COVID-19. En comparación con la anticoagulación profiláctica, la anticoagulación terapéutica se asoció con una menor mortalidad, aunque no estadísticamente significativa.

Según Gozzo et al. (2020), en su análisis llamado "El papel potencial de la heparina en pacientes con COVID-19: más allá del efecto anticoagulante. Una revisión", estudiaron el vínculo que existe entre la inflamación, la activación inmunitaria y la coagulopatía, y los posibles efectos beneficiosos de la heparina como tratamiento para la COVID-19. Se describió que la heparina aporta efectos beneficiosos en los pacientes con COVID-19, y debe ser considerada como primera línea de tratamiento en dependencia del riesgo-beneficio individualizado a cada paciente.

Según Schiavone et al. (2021), en la investigación realizada “Anticoagulación oral y resultados clínicos en COVID-19: una experiencia multicéntrica italiana”, el objetivo habla sobre los anticoagulantes orales que parecieron ser ineficaces para reducir la tasa de mortalidad; no obstante, la heparina resultó ser un tratamiento útil cuando la enfermedad pulmonar era suficientemente grave (p.1).

El método de estudio fue de cohorte; se inscribieron pacientes consecutivos con COVID-19 ingresados en cuatro instituciones italianas diferentes. Se evaluaron las características demográficas, clínicas, de laboratorio y radiológicas basales, así como el tratamiento hospitalario y los resultados. En las conclusiones del estudio, los ACO parecieron ser ineficaces para reducir la tasa de mortalidad, mientras que la heparina resultó ser un tratamiento útil cuando la enfermedad pulmonar era lo suficientemente grave, lo que sugiere potencialmente un papel crucial de la microtrombosis en el COVID-19 grave (p.4).

Según su estudio, Albani et al. (2020) manifiestan que la tromboprofilaxis con enoxaparina se asocia con una menor tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. En un estudio de cohorte, su objetivo principal fue evaluar el impacto de la tromboprofilaxis con enoxaparina sobre la mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados por Coronavirus 2019 (COVID-19); además, tuvieron como objetivo secundario identificar si el uso de enoxaparina mostraba diferenciación entre el ingreso a unidades de cuidados intensivos o estancia hospitalaria.

Este estudio fue de cohorte observacional, y se incluyeron los pacientes que fueron ingresados tras presentar una prueba de reacción a la polimerasa positiva por COVID-19. Se realizaron dos grupos de pacientes: el primero el de los que fueron tratados con enoxaparina, y el segundo grupo que no la recibió. Se concluyó que la enoxaparina durante la estancia hospitalaria

se asocia con una menor tasa de mortalidad, y que además reduce el riesgo del ingreso a unidades de cuidado intensivo.

Según el estudio de Shah et al. (2020), denominado “Trombótico y hemorrágico complicaciones en pacientes críticos con COVID-19: un estudio observacional multicéntrico”, este tuvo como objetivos principales dilucidar el riesgo que presentan los pacientes covid positivos de presentar complicaciones trombóticas y hemorrágicas mientras se encuentran hospitalizadas en una Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), así como las diferencias que se pudieran presentar en los estudios de laboratorio.

Los resultados finales del estudio expusieron una alta incidencia de complicaciones tromboembólicas en los pacientes que se encontraban internados en la UCI, con el diagnostico por COVID-19. Estos resultados exponen la importancia del uso del tratamiento profiláctico antitrombolítico, porque la mortalidad global en la UCI fue del 31% del total de los pacientes, y la conclusión final del estudio hace referencia a que deben realizarse más estudios para comprender el riesgo-beneficio del uso de anticoagulantes.

Según Ferguson et al. (2020), en un estudio llamado “Anticoagulación terapéutica empírica y mortalidad en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia respiratoria por SARS-CoV-2: un estudio de cohorte retrospectivo”, el objetivo es identificar si la anticoagulación terapéutica empírica proporciona un beneficio sobre la profilaxis estándar de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) en pacientes críticamente enfermos con SARS-CoV-2. Se concluyó que la mortalidad a 28 días no difirió entre los grupos; tampoco hubo diferencias entre los grupos en los pacientes que ingresaron con un dímero D sérico ≥ 2 µg / ml.

Según Daviet et al. (2020), en su estudio llamado “Trombocitopenia inducida por heparina en el COVID-19 grave”, tiene como objetivo revisar retrospectivamente todos los casos de trombocitopenia inducida por heparina TIH entre pacientes que presentaban síndrome de dificultad

respiratoria aguda (SDRA) COVID-19 en dos unidades de cuidados intensivos en el sur de Francia. Se concluyó que los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 desarrollan coagulopatía potencialmente mortal y complicaciones tromboembólicas, que justifican una anticoagulación agresiva con una estrecha vigilancia.

Según Billett et al. (2020), en su estudio llamado “Anticoagulación en COVID-19: efecto de enoxaparina, heparina y apixabán sobre la mortalidad”, donde el objetivo principal del estudio fue investigar qué tanta diferencia se ve reflejada en el índice de mortalidad en los pacientes que son tratados con la terapia antitrombótica, utilizando diversos tipos de anticoagulación y agrupando a los participantes por tipo de terapia, siendo las principales de tipo profiláctica o terapéutica.

Los pacientes fueron seleccionados mediante un estudio observacional, donde las pautas principales incluyeron el ingreso hospitalario mediante el resultado positivo previo a una prueba COVID-19, y la administración de la terapia antitrombótica en las primeras 48 horas del ingreso. Se concluye que, si bien aún existe un debate internacional sobre la terapia antitrombótica y su resultado favorecedor ante la mortalidad, los datos recopilados muestran una diferencia importante en la sobrevida.

De acuerdo con Denas et al. (2021) en “Reducción de la mortalidad por todas las causas en pacientes con COVID-19 que reciben anticoagulación oral crónica: un estudio de puntaje de propensión basado en la población”, el objetivo principal fue comparar las tasas de mortalidad hospitalaria en cohortes emparejadas con un puntaje de propensión de pacientes con COVID-19 en anticoagulación crónica versus pacientes que no tenían ningún tratamiento previo.

El estudio se llevó a cabo mediante una selección, que tuvo como fin evaluar a pacientes entre los 65 años o más, que tuvieran algún tratamiento crónico con anticoagulantes orales versus quienes no. Los datos fueron concluyentes entre los pacientes que estaban en tratamiento por

fibrilación auricular, donde se denotó un menor riesgo en la mortalidad, en comparación con pacientes sin ningún tipo de tratamiento anticoagulante.

Según Musoke et al. (2020), en un estudio llamado “Riesgo de anticoagulación y hemorragia en pacientes con COVID-19”, tiene como objetivo analizar la relación entre el grado de dosis de anticoagulante y los eventos hemorrágicos por sitio. El método empleado fue un análisis retrospectivo de un solo centro de 355 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de COVID-19 del 1 de marzo al 31 de mayo de 2020. Se concluyó que el uso de anticoagulación se asoció significativamente con un mayor riesgo de hemorragia. El sangrado, a su vez, mostró tendencias hacia una mayor muerte hospitalaria entre los pacientes con COVID-19.

Daughety et al. (2020) describieron, en su estudio “Coagulopatía asociada a COVID-19: tasas de trombosis, hemorragia y mortalidad con un aumento estrategia de dosis de tromboprofilaxis”, cuyo objetivo principal fue investigar la cantidad de posibles eventos trombóticos, y eventos hemorrágicos que puedan estar relacionados con el tratamiento directo antitrombótico, y además cuantificar el índice de mortalidad en los pacientes, todo esto en el contexto de una estrategia de tromboprofilaxis de dosis escalonada en pacientes COVID-19.

La finalidad del análisis fue recabar información sobre el posible beneficio de la terapia con heparina en manera escalonada, siendo los primordialmente seleccionados aquellos pacientes que presentaran un estado de enfermedad grave únicamente. Se determinó que los resultados demuestran que los pacientes que presenten enfermedad grave pueden ser tratados con dosis mayores de heparina, obteniendo resultados positivos a la terapia, sin dejar de lado el evaluarse el riesgo de hemorragia.

De acuerdo con Miesbach y Makris (2020), en su estudio llamado “COVID-19: coagulopatía, riesgo de la trombosis y la justificación de anticoagulación”, se planteó como objetivo realizar una revisión sobre diversos informes existentes de acuerdo con los casos COVID-

19 a nivel mundial, recabando datos sobre el riesgo de la trombosis y su tratamiento oportuno, además de estipular las distintas opciones de anticoagulación en el mercado actual, y su valor sobre la incidencia de mortalidad en pacientes graves.

Mediante el análisis de numerosos estudios, donde se tomaron datos como el valor del dímero D para identificar el riesgo de trombosis, patologías concomitantes como la hipertensión arterial, la edad, e incluso el tipo de anticoagulantes empleados, se concluyó que, si bien no existen datos precisos sobre cómo identificar el riesgo de eventos trombóticos en una etapa temprana, la anticoagulación debe ser empleada lo más antes posible, para evitar serias complicaciones en los pacientes.

Según Ni et al. (2021), en un estudio llamado “Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales en el tratamiento de COVID-19”, el objetivo fue comparar la efectividad de los anticoagulantes orales y las heparinas de bajo peso molecular en la prevención de la embolia pulmonar y su seguridad, en términos de ocurrencia de sangrado significativo, así como evaluar la viabilidad económica del uso de anticoagulantes orales en el tratamiento de COVID-19. Se concluyó que la inclusión de anticoagulantes orales, en los protocolos de tratamiento para pacientes con COVID-19, puede reducir el costo del tratamiento, sin comprometer su efectividad y seguridad.

En el estudio de Kirkup et al. (2021), denominado “Disparidades en la atención médica entre las terapias de anticoagulación para COVID-19 grave en pacientes en el multirregistro de VIRUS del sitio”, donde hicieron un análisis de los tipos de anticoagulantes empleados en la infección activa por la COVID-19, en los cuales los principales fueron la heparina no fraccionada, la enoxaparina y otros tipos de heparinas de bajo peso molecular.

Mediante la realización de una serie de variantes en proporción a cada paciente en específico, donde se tomaron en cuenta algunas como la edad, el género, la raza, la etnia y las comorbilidades asociadas, se utilizó al final un emparejamiento por puntuación de cada variante.

Este riguroso análisis arrojó resultados prometedores sobre la utilización de la enoxaparina, una forma de heparina de bajo peso molecular sobre la heparina no fraccionada y otras terapias disponibles de heparinas de bajo peso molecular.

De acuerdo con Russo et al. (2021), en su investigación llamada “Fondaparinux y riesgo de hemorragia en COVID-19: cuestión sin resolver”, el objetivo del estudio fue la incidencia de hemorragias generales entre los pacientes que recibieron 2,5 mg de fondaparinux al día, en comparación con los que recibieron 40 mg de enoxaparina al día a dosis profilácticas. El estudio tuvo como conclusión que la tasa de hemorragias fue mayor en los pacientes administrados con fondaparinux.

Según Svet et al. (2021), en su estudio llamado “Impacto de la estrategia tromboprofiláctica sobre el riesgo de sangrado en pacientes internos y ambulatorios con COVID-19”, el método utilizado fue una revisión de las historias clínicas de 1 000 pacientes seleccionados al azar de una base de datos de 10 000 pacientes con diagnósticos de COVID-19 dentro del sistema de salud de la Universidad de Colorado, a octubre de 2020. El objetivo del estudio habla sobre la tromboprofilaxis, que es un aspecto clave de la atención en pacientes con COVID-19. La descripción de los episodios hemorrágicos en pacientes con infección por COVID puede ayudar a estimar el riesgo general.

Se comparó el sangrado definido como mayor (sitio crítico o fatal) y no mayor clínicamente relevante, a través de tres estrategias de anticoagulación: 1) terapéutica, 2) profiláctica, 3) sin anticoagulación. Se concluyó que se utilizó una variedad de estrategias de anticoagulación con variaciones según el estado de hospitalización y el tiempo. El sangrado mayor fue más frecuente con la anticoagulación terapéutica. Estas observaciones respaldan la necesidad de investigar los riesgos y beneficios de las estrategias de anticoagulación en ensayos clínicos en curso.

De acuerdo con Lawler et al. (2021), en relación con su estudio “Anticoagulación terapéutica en pacientes no críticamente enfermos con Covid-19”, se tuvo con objetivo principal describir si la anticoagulación en dosis terapéuticas podía mejorar los resultados en pacientes no críticamente enfermos hospitalizados por COVID-19. Se concluyó que, además de demostrarse el beneficio de este enfoque de terapia en dosis terapéuticas, los pacientes presentaron menor necesidad de soporte vital.

Según Tacquard et al. (2021), en un estudio llamado “Impacto de la anticoagulación profiláctica en dosis altas en pacientes críticamente enfermos con neumonía COVID-19”, tiene como objetivo el efecto de la anticoagulación profiláctica en dosis altas (ya sea a una dosis intermedia o equivalente a la terapéutica) en pacientes UCI, incluso evaluar el estado de anticoagulación y los eventos trombóticos y hemorrágicos. Se dio como conclusión que la anticoagulación profiláctica en dosis altas se asocia con una reducción de las complicaciones trombóticas en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 sin un mayor riesgo de hemorragia. Se necesitan ensayos controlados aleatorios, que comparen la profilaxis con dosis más altas de anticoagulantes, para confirmar estos resultados.

Según Halaby et al. (2021), en una publicación médica llamada “Riesgo de hemorragia por intensidad de la anticoagulación en pacientes críticos con COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo”, el objetivo del estudio fue determinar el riesgo hemorrágico con diversas intensidades de anticoagulación en pacientes críticos con COVID-19, en comparación con otras enfermedades virales respiratorias (ORVI). En conclusión, se vio que los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 tenían un riesgo de hemorragia similar al de los pacientes con ORVI. Al tener en cuenta los cambios en la anticoagulación que ocurrieron en pacientes con COVID-19, la anticoagulación de intensidad terapéutica se asoció con un mayor riesgo de hemorragia mayor, en comparación con la tromboprofilaxis estándar.

Según Bristogiannis et al. (2021), en su estudio “Tromboprofilaxis en COVID-19 - Justificación y consideraciones”, el objetivo de este es una revisión de la tromboprofilaxis en COVID-19, con especial referencia a la dosificación, y discuten qué puede guiar el proceso de toma de decisiones para considerar la anticoagulación. Como conclusiones, destacan que la tromboprofilaxis ha mejorado sustancialmente los resultados de los pacientes, pero quizás se puedan lograr más mejoras si se dirigen específicamente a los procesos patógenos subyacentes, que sustentan la coagulopatía en COVID-19 (pp.4-11).

De acuerdo con Parisi et al. (2021), en el artículo médico “Diferentes regímenes anticoagulantes, mortalidad y hemorragia en pacientes hospitalizados con COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis actualizado. Seminarios en Trombosis y Hemostasia”, se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la asociación de los anticoagulantes y su dosis con la mortalidad hospitalaria por todas las causas en pacientes con COVID-19. Los artículos se recopilaron hasta el 8 de enero de 2021, mediante la búsqueda en siete bases de datos electrónicas (p.372).

En conclusión, hubo una reducción significativa de la hospitalización por todas las causas de mortalidad en pacientes con COVID-19 tratados con anticoagulantes (principalmente heparina). Ambos regímenes anticoagulantes están asociados con una mejor supervivencia en los pacientes COVID-19 (terapéutica, dosis en un grado mayor que profiláctico), particularmente en pacientes de UCI. El uso de dosis profilácticas de anticoagulante probablemente sea considerado la vía privilegiada (p.389).

Antecedentes Nacionales.

Se asistió a la UNIBE, UCIMED, Universidad Latina de Costa Rica, Universidad San Judas Tadeo, Universidad Hispanoamericana, UACA y UIA, donde se cursa la Carrera de Medicina y Cirugía, en las cuales no se encontraron estudios sobre el tema.

CAPÍTULO II.

MARCO TEÓRICO

Orígenes de Covid- SARS-CoV – MERS2-

Según March y Erkoreka (2020), narran los primeros descubrimientos del coronavirus:

> Los tres primeros coronavirus se detectaron y se describieron, respectivamente, en pollos, cerdos y ratones, sin relacionarlos al principio entre ellos. El primer coronavirus lo descubrieron Schalk y Hawn, en 1930, bautizándolo con el nombre de Infectious Bronchitis Virus (IBV). Este virus era el responsable de una enfermedad respiratoria que afectaba a polluelos de entre dos días y tres semanas de vida. El virus era el responsable de gastroenteritis en cerdos y en 1943 también se descubrió hepatitis en ratones. (p.13)

Tyrrell y Bynoe, en 1965, descubrieron el primer coronavirus en humanos, que se identificó en la mucosidad nasal, responsable de resfriados y catarros. Las características del virus al microscopio fueron unas proteínas de superficie S (de Spike, espícula), similar al halo o corona del sol, por la cual, al conjunto de hallazgos lo denominaron “coronavirus” (March y Erkoreka, 2020, p.14).

En noviembre del 2002 emergió el primer brote epidémico del Coronavirus; el virus se había originado en la provincia china de Yunnan, lo denominaron Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). Llegó a los humanos por medio del consumo, como alimento, de civetas contaminadas por murciélagos y esto, a su vez, se transmitió de humano a humano por vía respiratoria, por medio de las gotitas de Flügge y aerosoles. En la epidemia enfermaron 8 400 personas en 26 países de Asia, América y Europa, muriendo alrededor de 800 personas (March y Erkoreka, 2020, p.14).

En el Medio Oriente, en el año 2012, en Arabia Saudita, el inicio de la infección se originó con la finalización de los periodos de hibernación de los murciélagos (marzo-abril); en esta época los murciélagos dejan mucho excremento, donde contaminaron las plantaciones de palmeras en la que pastan los dromedarios. Se han encontrado anticuerpos contra el MERS en dromedarios de Oriente Medio, África y Asia Meridional. Hasta el 2019 se habían registrado alrededor de 2 500 casos en 27 países con 858 muertes (March y Erkoreka, 2020, p.15)

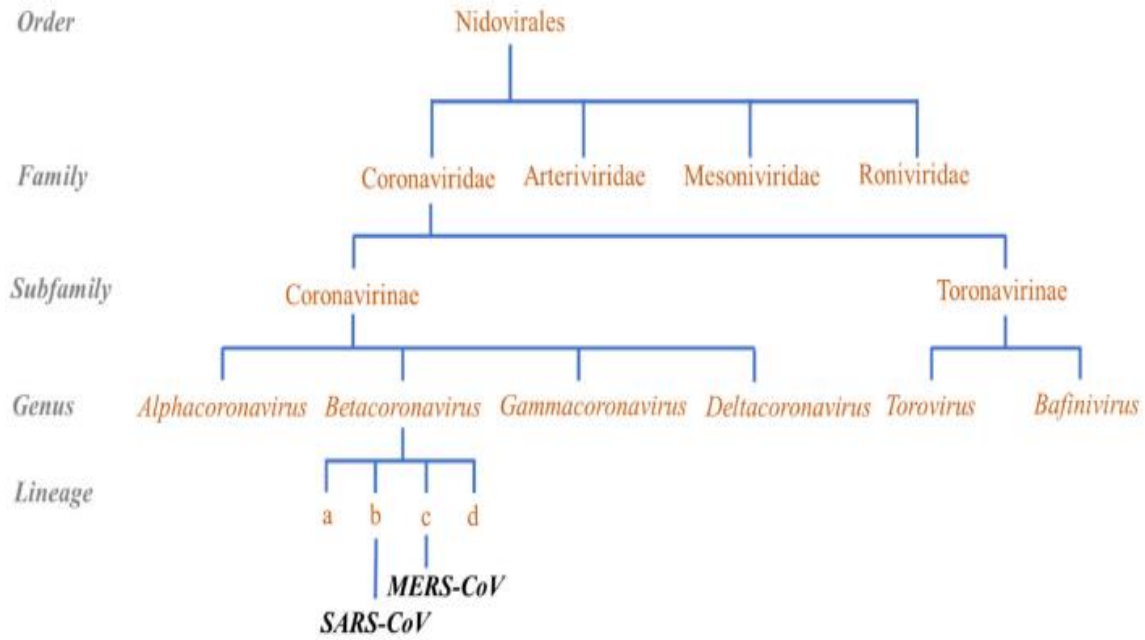
En el año 2019 se produjo un nuevo salto en el Coronavirus, esta vez en un mercado de Wuhan, donde se comían animales silvestres para consumo, esta vez por un pangolín que fue intermediario, que empezó a transmitirse a humanos. En febrero, las autoridades chinas rebautizaron el virus como el nombre SARS-CoV-2, y a la enfermedad que produce se le dio el nombre de COVID-19 (March y Erkoreka, 2020, p.16).

Taxonomía Coronavirus

Los Coronavirus han sido patógenos emergentes que han surgido en las primeras décadas del siglo XXI; se consideraba al principio que solo provocaban zoonosis; sin embargo, se ha ido viendo que puede afectar a los seres humanos. Existen siete sepas de Coronavirus que cursan por infección humana, y de estos cuatro tipos provocan enfermedades leves, como el resfriado común, mientras que otros coronavirus han tenido repercusiones mucho más devastadoras, como el SARS, el MERS y, ahora, la COVID-19.

De acuerdo con Khan (2020) en su artículo llamado “COVID-19: Un desafío global con una historia antigua, epidemiología y progreso hasta ahora” explican sobre la taxonomía del Covid-19: “El SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae, que pertenece a la orden Nidovirales. La familia contiene dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae. Coronavirinaese clasifican en cuatro géneros Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, y Deltacoronavirus” (p.7). (Véase la imagen 1).

Imagen 1. TAXONOMÍA CORONAVIRUS

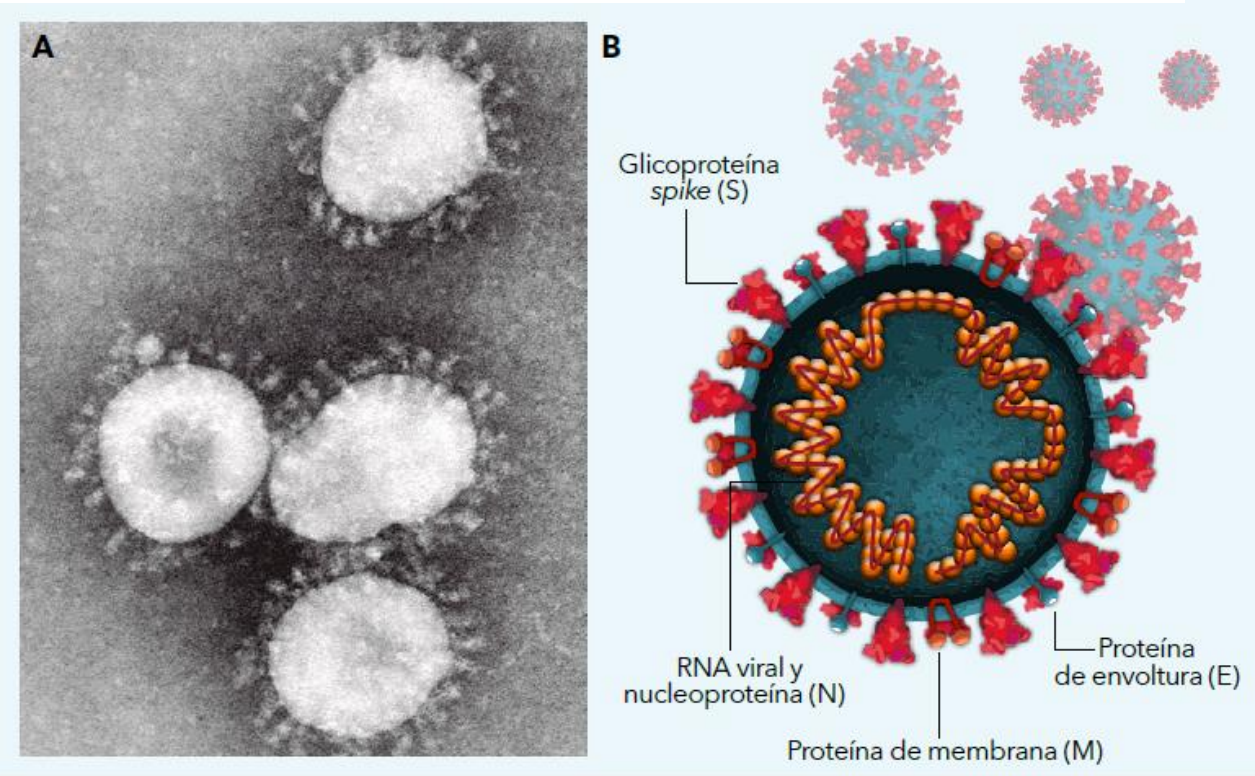


Nota: El género Betacoronavirus es el responsable de las enfermedades en humanos. El SARS-CoV y el MERS-CoV pertenecen al género Betacoronavirus en el Coronaviridae familia, y tienen genomas grandes de ARN de sentido positivo de 27,9 y 30,1 kb, respectivamente. En su mayoría, los murciélagos son el reservorio de una gran variedad de coronavirus, incluidos los virus del tipo SARS-CoV y MERS-CoV
Fuente: Khan et al. (2020, p.7)

Estructura y Morfología

Los Coronavirus tienen aspecto esférico; su genoma está constituido por ARN de cadena sencilla. Posee una cápside viral, que está formada por cuatro proteínas estructurales principales: la glucoproteína de la superficie de la espiga (S), la proteína de envoltura pequeña (E), la proteína de la membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (N). (Véase la imagen 2).

Imagen 2. Estructura del Virión



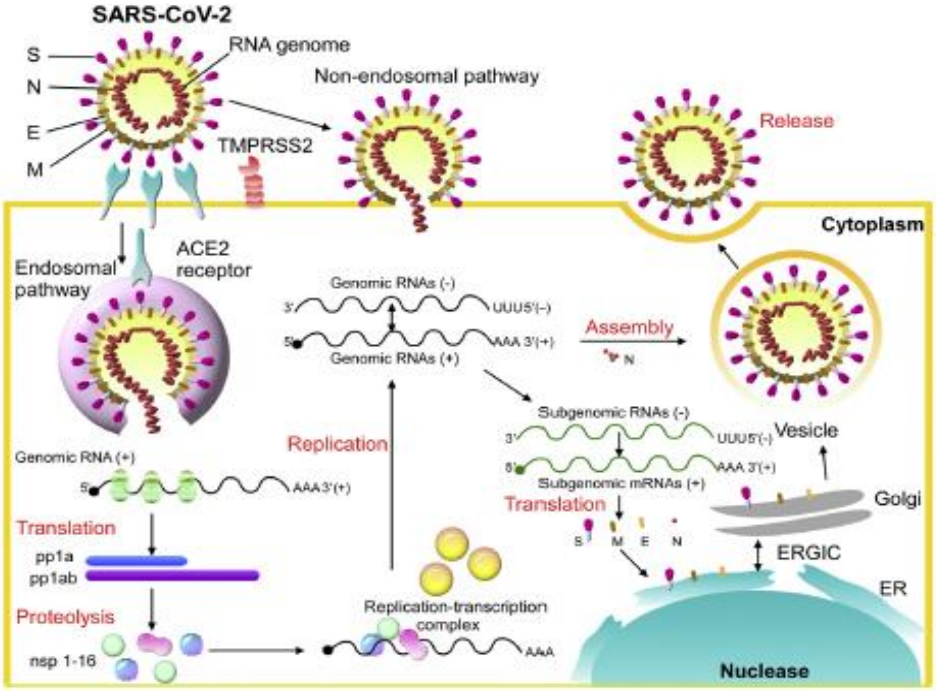
Nota: (A) Microfotografía del virión. (B) Esquema de la estructura del SARS-CoV-2, que muestra los diferentes componentes estructurales del virión. La proteina E permite la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular. Las funciones de las proteínas M y E aún no están bien establecidas, pero se cree que podrían participar en el ensamblaje y liberación del virión.
Fuente: Francisco et al., SARS-CoV-2/COVID-19: the virus, the disease and the pandemic 2020, pp. 185-187.

Replicación Viral

El ciclo de vida del SARS-CoV-2 empieza por la entrada a partir de la unión de la proteína espiga y el receptor enzima convertidora de angiotensina (ACE2). Existe un cambio conformacional en la proteína S; después de la unión del receptor facilita la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, a través de la vía endosomal. En el citoplasma se produce una replicación del genoma del ARN viral, y produce una traducción de poliproteínas virales pp1a y 1 ab, que pueden escindirse en pequeños productos, mediante proteinasas codificadas por virus (Liu et al., 2020, p.330).

Por medio de la transcriptasa discontinua se forma una serie de ARNm subgenómicos por medio de la polimerasa, y estos finalmente se traducen en proteínas estructurales virales. Las proteínas S, E y M ingresan al retículo endoplásmico (RE) y al aparato de Golgi, y la proteína N se combina con el ARN genómico de cadena positiva para formar un complejo de nucleoproteínas. En el compartimento interno ER-Golgi, las proteínas estructurales y el complejo de nucleoproteínas se ensamblan con la envoltura viral, y estas partículas se liberan luego de la célula infectada (Liu et al., 2020, p.330). (Véase la imagen 3).

Imagen 3. Ciclo Viral



Fuente: Liu et al. (2020). COVID-19: the first documented coronavirus pandemic in history. Biomedical Journal, 43(4), 328-333.https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007

Existen diferencias entre el Covid-19, comparado con el MERS y con el SARS-CoV. El periodo de contagiosidad del SARS-CoV-2 es prolongado, en comparación con el de otros virus causantes de infecciones respiratorias agudas; usualmente inicia uno o dos días antes del comienzo de los síntomas y se prolonga por varias semanas, siendo mayor en los casos más graves. Entre los

factores de riesgo para enfermedad severa y muerte, se ha encontrado que la edad avanzada es tal vez como el principal. En las comorbilidades más importantes asociadas se pueden mencionar: diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y cáncer (Díaz-Castrillón et al., 2020, p.192). (Véase la tabla 1).

Tabla 1. Características Principales SARS-MERS-COVID-19

Característica	SARS	MERS	COVID-19
Aparición del brote	Guangdong, China (noviembre 2002)	Zarga, Jordania (abril 2012)	Wuhan, China (diciembre 2019)
Virus causante	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Número de países/regiones afectados	29	26	185
Receptor celular	ACE2	Dipeptidil peptidasa 4 (CD26)	ACE2
Periodo de incubación (días)	4,6 (rango entre 2 y 7)	5,2 (rango entre 2 y 13)	5,2 (rango entre 2 y 14)
Número reproductivo básico (R_0) del virus causante	2 a 3	<1	2,2 a 3,5
Letalidad estimada (%)	9,6%	35% a 40%	1% a 3%
Totalidad de casos confirmados	8.096 (a diciembre 31, 2003) No se han reportado casos nuevos	2.519 (a enero 31, 2020) Caso más reciente reportado en enero 2020	2.626.321 (a abril 24, 2020)
Letalidad total	774 (a diciembre 31, 2003)	866 (a enero 31, 2020)	181.938 (a abril 24, 2020)
Síntomas comunes	Fiebre, tos, dolor de garganta, mialgias, cefalea, diarrea, disnea	Fiebre, tos, disnea, mialgias, vómito, diarrea	Fiebre, tos, disnea, mialgias, neumonía, fatiga
Pruebas diagnósticas utilizadas	rRT-PCR, serología	rRT-PCR, serología	rRT-PCR, serología
Algunos tratamientos utilizados, no específicos	ribavirina, lopinavir, ritonavir, corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasma de pacientes convalecientes, IFN	ribavirina, lopinavir, ritonavir, corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasma de pacientes convalecientes, IFN	Hidroxicloroquina, cloroquina, ribavirina, lopinavir, ritonavir, remdesivir

Fuente: Francisco et al. SARS-CoV-2/COVID-19: the virus, the disease and the pandemic 2020, pp. 185-187

Fisiopatología del Coronavirus

Se describe que en la actualidad existen dos tipos de transmisión para la COVID-19, los cuales son la trasmisión a través de la vía fecal-oral, o ya sea por las comentadas, que sería por medio de gotas de aerosol, que son a través de la vía aérea; estas gotitas tienen potencial para entrar en contacto e infectar a una persona sana dentro de tres a seis pies (un metro). Además, relatan que

estas gotas de saliva pueden permanecer adheridas a las superficies y pueden sobrevivir más de 24 horas en ellas (Fadaka et al., 2020, p.9).

Por otra parte, se describe que por medio de la infección del virus SARS-CoV-2, este infecta directamente los neumocitos tipo II ubicados en los alveolos, y responsables de la producción del surfactante pulmonar. Este surfactante tiene como función disminuir la tensión superficial existente dentro de los alveolos. y reducir la presión del colapso alveolar; el virus. al unirse a la proteína ACE-2 existente en los neumocitos, de esta manera permite la entrada del virión a la célula huésped, desarrollando toda la enfermedad (Fadaka et al., 2020, p.9).

Así mismo, se menciona que, una vez el virus ingresa a la célula huésped (ribosomas), este secuestra la maquinaria para iniciar la traducción de su genoma ssRNA en diferentes tipos de moléculas proteicas. Además, el virus puede utilizar su RdRp para originar copias adicionales de subgenoma de ssRNA. Una vez traducidas estas poliproteínas, pasan luego a distintos componentes individuales intrínsecamente de la célula infectada por el virus SARS-CoV-2 (Fadaka et al., 2020, p.9).

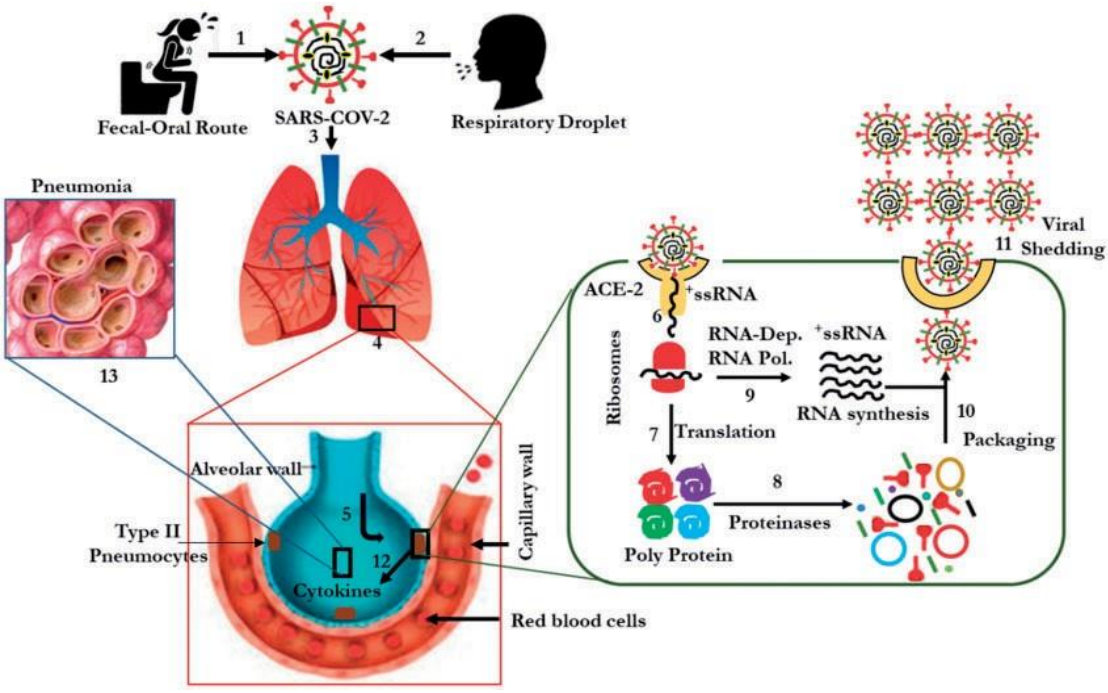
De este modo, el resultado final es la creación de múltiples viriones, que más tarde serán liberados una vez ocurra el daño en los neumocitos. Como resultado de este daño, los neumocitos tipo II liberan determinados tipos de mediadores inflamatorios, los cuales indican a los macrófagos que liberen interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa. La función de estas citosinas es generar en las células endoteliales una dilatación, que a su vez aumenta la permeabilidad capilar, produciendo finalmente acumulación de líquidos y edema (Fadaka et al., 2020, p.10).

De la misma forma, conforme se va aumentando la tensión superficial, también va a aumentar la presión, llevando así al colapso alveolar. Simultáneamente, además se genera un déficit en el intercambio gaseoso, que lleva directamente a la hipoxia y la disnea, llevando a generar el

síndrome de dificultad respiratoria (SDRA). El colapso alveolar se da mediante los mediadores infamatorios que afectan tanto a los neumocitos I como a los neumocitos II, y la fiebre finalmente es causada por los altos niveles de IL-1 e IL-6, que llegan hasta el sistema nervioso central (Fadaka et al., 2020, p.10).

Como consecuencia de todos estos cambios, el volumen sanguíneo general disminuye, por medio de procesos como la hipotensión, que a su vez afectará la perfusión de múltiples órganos, desencadenando una posible falla multiorgánica. Por ende, esta falla va a mostrar niveles elevados de urea, nitrógeno y creatinina en sangre en el riñón; a su vez, el hígado comenzará la liberación de biomoléculas específicas, como aspartato transaminasa, alanina transaminasa, bilirrubina, proteína C reactiva, fibrinógeno e IL-6, las cuales pueden ser eventualmente utilizadas como biomarcadores de enfermedad (Fadaka et al., 2020, p.10). (Véase la imagen 4).

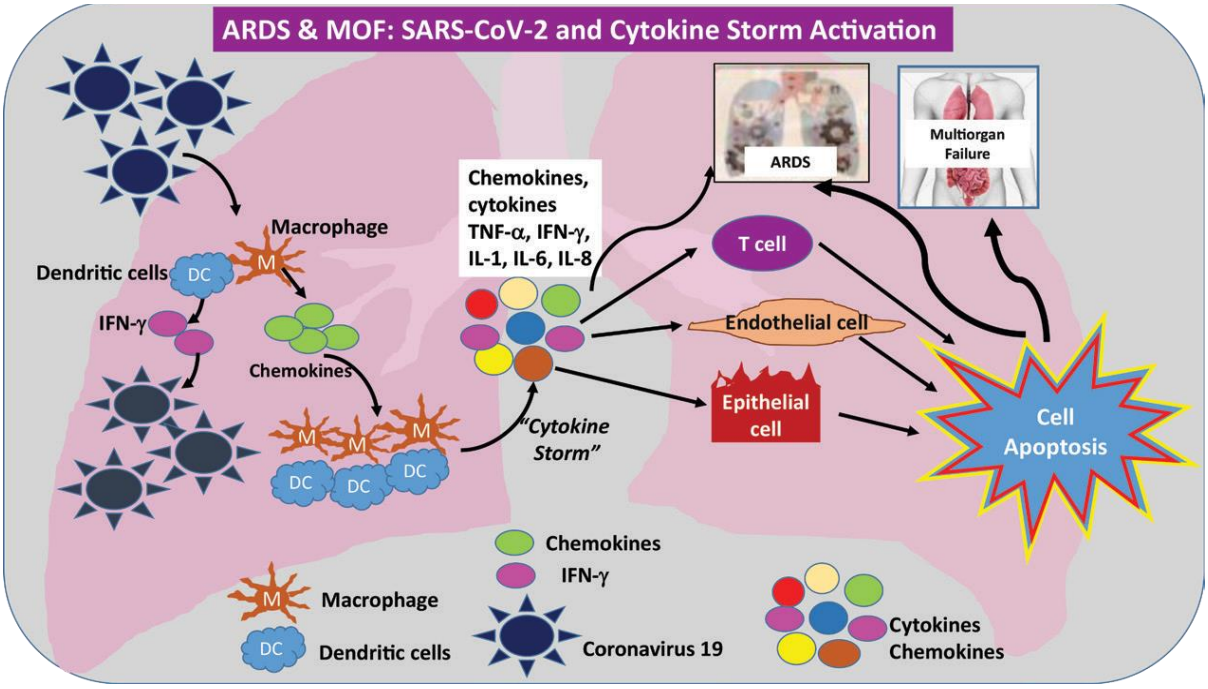
Imagen 4. Fisiopatología de COVID-19



Nota: Se observa que el virus se puede transmitir a través del contacto de persona a persona. a través de (1) la ruta fecal-oral yo (2) gotitas respiratorias. (3) El virión entra por la boca, nariz u ojos y (4) infecta los alvéolos de los pulmones. (5) La proteína de pico COVID-19 se une a ACE-2 en el tipo 2 neumocitos. (6) COVID-19 libera su material genético (þssRNA) para su procesamiento. (7) El anfitrión maquinaria, þssRNA se traduce en poliproteínas (8), que se escinden aún más por las proteinasas en los diferentes componentes del virus. (9) La ARN polimerasa dependiente de ARN sintetiza más copias de ARN. (10) Las proteínas y el ARN se ensamblan en un nuevo virión en el aparato de Golgi, que luego es (11) liberado. (12) Estos procesos estimulan la liberación de citocinas y otras enzimas proteolíticas, que causan diversas complicaciones, como consolidación y (13) neumonía.

Fuente: Fadaka et al. (2020)

Imagen 5. Activación de la tormenta de citosinas mediada por el SARS CoV-2



Nota: Se observa la manera esquemática de los virus SARS CoV-2 y la tormenta de citosinas activadas por virus y su papel en el desarrollo de SDRA y la falla multiorganica. Hay que tener en cuenta que se puede aplicar una mecanismo similar a cualquier órgano sólido o hueco del cuerpo que exprese receptores ACE2 en su superficie.

Fuente: Fadaka et al. (2020)

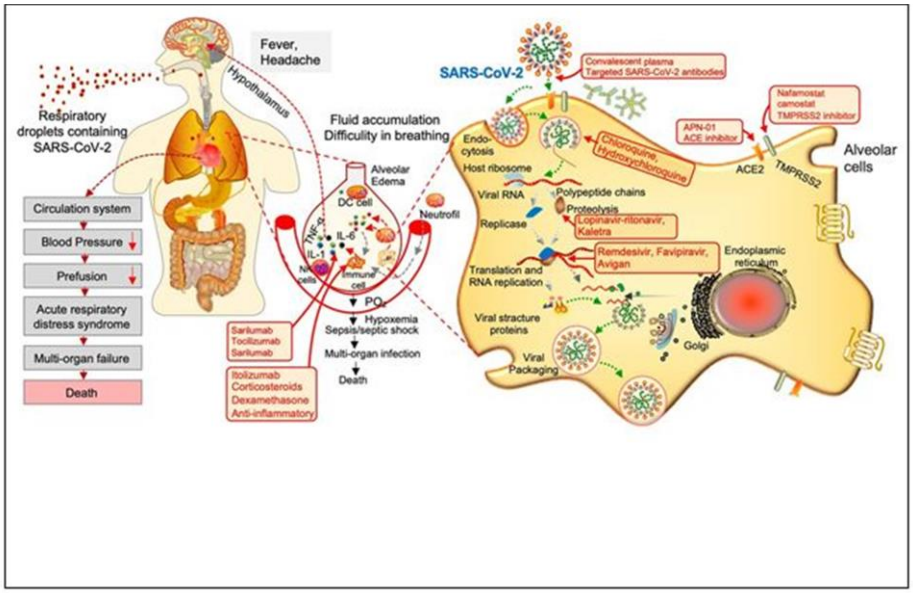
De modo similar, los pacientes que tienen una infección grave por el virus SARS-CoV-2 presentan un estado de hipercoagulación, que es el resultado de la activación plaquetaria dada tras el daño epitelial pulmonar. Este estado conlleva a consecuencias importantes en los pacientes, como la coagulación intravascular diseminada, las embolias pulmonares, las complicaciones cardíacas, y hasta presentar un mayor riesgo de muerte. En respuesta a la fuga vascular y a la

permeabilidad, existe una respuesta fisiológica, pero lastimosamente esta falla amplifica la replicación viral, agravando todo (Pollard et al. 2020, p.552).

En relación con el nivel de afectación sobre la COVID-19 en los pacientes, se esclarece que las personas mayores de los 60 años muestran un riesgo mayormente significativo de contraer la enfermedad; sumado a esto, el índice de riesgo aumenta considerablemente si existen patologías crónicas concomitantes. Por otra parte, los niños y los adultos jóvenes son la población que presenta un menor índice de infección, y además un riesgo significativamente bajo de llegar a desencadenar una complicación grave o la muerte. (Kumar y Khodor, 2020, p. 3).

También existen datos de que en los pacientes, quienes son tratados por algún tipo de enfermedad de índole crónica, como la diabetes y la hipertensión, donde ellos utilizan algún tipo de inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA). Se observa que el virus del SARS-CoV-2 se una a la ACE-2, que es producida por los pulmones, intestinos, riñones, cerebro y vasos sanguíneos, y es debido a eso que, en consecuencia, se ve favorecida aún más la infección en este tipo de pacientes (Kumar y Khodor, 2020, p.3). (Véase la imagen 6).

Imagen 6. Un modelo de infección y replicación de SARS-CoV-2



Nota: Se puede observar un modelo de infección y replicación de SARS-CoV-2 en células huésped y estrategias de tratamiento actuales, para interferir con los pasos en el ciclo de replicación de SARS-CoV-2 . El SARS-CoV-2 se une a las células hospedadoras a través del receptor ACE2 y, después de la endocitosis y el posterior desprendimiento, los componentes del SARS-CoV-2 utilizan la maquinaria de las células hospedadoras para producir nuevos virus. Finalmente, los viriones del SARS-CoV-2 se liberan de la célula huésped por exocitosis. Durante este proceso, la replicación viral puede inhibirse en diferentes etapas, mediante el reposicionamiento de fármacos (resaltados en rojo). Por otro lado, el SARS-CoV-2 estimula el sistema inmunológico del huésped, para que libere las citocinas y la posterior inflamación y disfunción inmunológica, a través de la activación o deterioro de varias células inmunes, como las células dendríticas, las células NK, los macrófagos y los neutrófilos. Este proceso puede provocar sepsis, shock séptico, fallo multiorgánico y muerte. SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2; TMPRSS2, proteasa transmembrana serina 2; NK, asesino natural; DC, célula dendrítica; IL-1, interleucina-1; IL-6, interleucina-6.

Fuente: Fadaka et al. (2020)

Signos y Síntomas del COVID-19

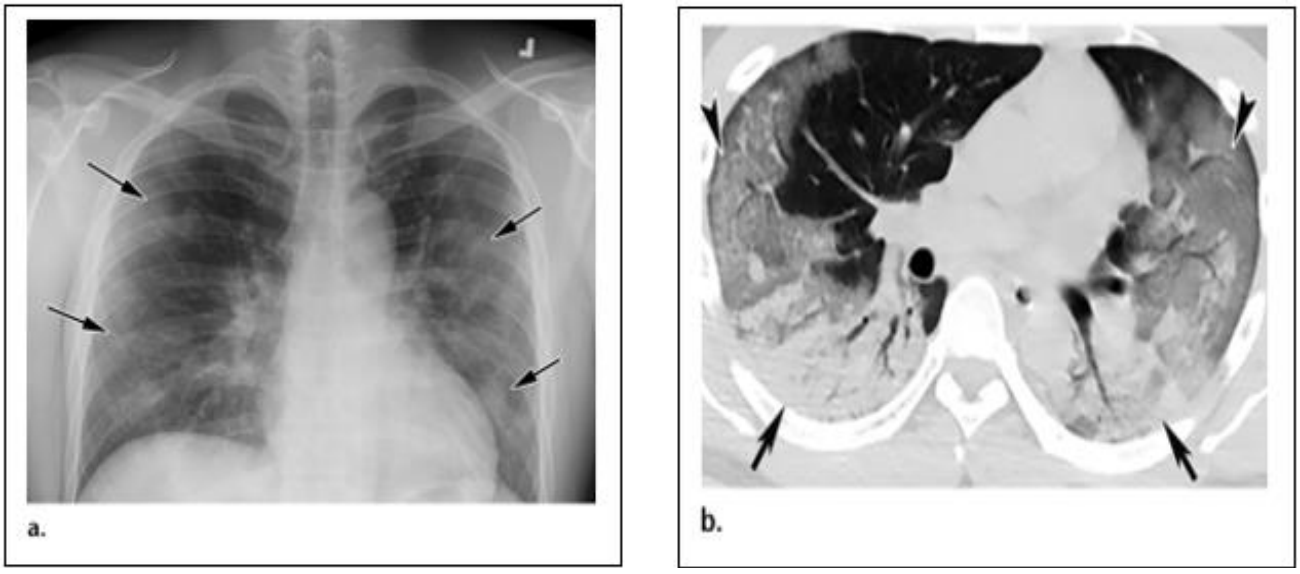
Entre las características más usuales de la enfermedad por la COVID-19 ,se describen desde una sintomatología que puede ser completamente inespecífica, hasta los más comunes, que incluyen la tos, las mialgias o la fiebre. Otros síntomas un poco menos presentados pueden ser las náuseas o vómitos, el dolor de garganta, la diarrea, los escalofríos, el dolor de cabeza, la ageusia, e incluso la congestión conjuntival. Si bien existe una variación, en dependencia del tipo de paciente en quien estos síntomas se presenten, la enfermedad puede llegar a ser leve o incluso mortal (Umakanthan et al., 2020, p.755).

Desde una perspectiva más completa, el COVID-19 se puede dividir entre una enfermedad grave, un estado crítico de la misma y una enfermedad moderada, esta última subdividiéndose en dependencia, si hay presencia de neumonía o no en los pacientes. La enfermedad grave, por su parte, es aquella que engloba una serie de manifestaciones, como lo son la disnea, una frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto, la presencia de una saturación de oxígeno menor al 93%, e incluso la aparición de infiltraciones pulmonares en más del 50% del campo pulmonar en 24/48 horas. El estado crítico, por su parte, aparece junto con la insuficiencia respiratoria, el shock séptico, y por último la falla multiorgánica (Umakanthan et al., 2020, p.755).

Manifestaciones pulmonares de la COVID-19

En relación con la afectación directa a nivel pulmonar que genera la COVID-19, se plantea la afectación directa sobre los receptores ACE2 encontrados en los pulmones. En relación con las ideas anteriores, donde se ha descrito el daño alveolar, y la liberación de citosinas, que son las culpables de causar la entrada de líquidos al intersticio pulmonar y a los acinos, además de generar el estado de hipercoagubilidad, que dará la agravante consecuencia de la formación de micro y macro trombosis en la vasculatura pulmonar (Revzin et al., 2020, p.1578). (Véase la imagen 7).

Imagen 7. Progresión de COVID-19 durante cuatro días en un hombre de 28 años



Nota: En la imagen 6 se puede observar (a) La radiografía posteroanterior de tórax muestra múltiples GGO periféricos y del lóbulo inferior bilaterales (flechas). (B) Imagen de TC axial sin contraste obtenida cuatro días después que muestra la progresión del aspecto típico de la neumonía COVID, manifestándose con GGO bilaterales (puntas de flecha), periféricas a la derecha y difusas a la izquierda. Además, hay un rápido empeoramiento de la neumonía pulmonar, con el desarrollo de consolidaciones bilaterales del espacio aéreo del lóbulo inferior (flechas).

Fuente: Revzin et al. (2020)

Por otra parte, las manifestaciones periféricas pulmonares corresponden a una de las características más notable de esta infección, si bien podría presentar un parecido a otros tipos de procesos inflamatorios presentados por alguna otra enfermedad, donde se observa una distribución de los hallazgos multifocal, parcheada o confluente, como la neumonía organizada. Así mismo,

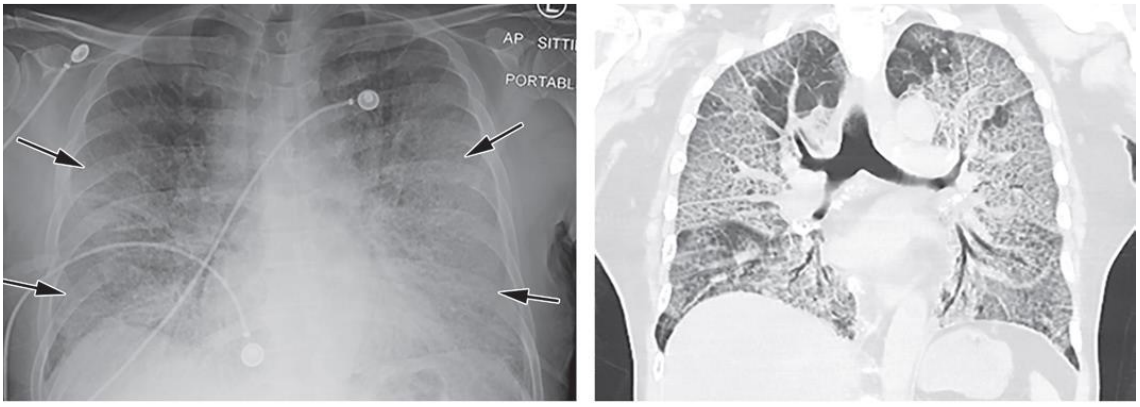
puede observarse un patrón de opacidades pulmonares difusas, que, durante el proceso de infección, estas opacidades pueden evolucionar rápidamente a patrones de consolidación, teniendo su pico máximo 6 a 12 días desde la presentación inicial (Revzin et al.. 2020, p.1578).

Síndrome de Enfermedad Respiratoria Aguda

El Síndrome de Enfermedad Respiratoria Aguda (SDRA) es una de las complicaciones más observadas en los pacientes infectados por COVID-19. Si bien su diagnóstico es basado en la clínica, en el grado de hipoxia y la imagenología, ya que esta desempeña un apoyo en el diagnóstico y el tratamiento. Se ha propuesto que existe una vasorregulación anormal pulmonar que podría desempeñar un importante papel, incluso antes de que se presenten manifestaciones clínicas o radiológicas sugestivas de SDRA (Revzin et al., 2020, p.1584).

El síndrome respiratorio agudo puede cursar con patologías subyacentes, como la neumonía bacteriana superpuesta o incluso con insuficiencia cardiaca congestiva; por eso la radiografía de tórax y la TC pueden hacer una diferenciación de esta, aunque los resultados pueden ser inespecíficos. Durante la fase aguda del SDRA, la radiografía de tórax puede demostrar opacidades bilaterales del espacio aéreo con broncogramas aéreos (véase la imagen 7). A menos que también haya edema pulmonar, las líneas septales y los derrames pleurales no son hallazgos esperados (Revzin et al., 2020, p.1584). (Véase la imagen 8).

Imagen 8. Neumonía COVID-19 con SDRA superpuesto en un hombre de 61 años que acudió al servicio de urgencias por hipoxia y posteriormente fue sometido a intubación

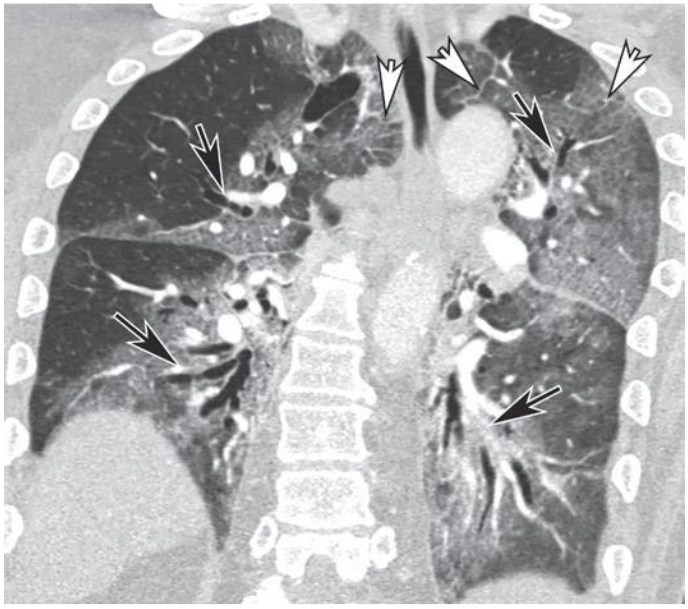


Nota: En la imagen 8 se puede observar (a) La radiografía AP de tórax muestra opacidades bilaterales difusas predominantes en el lóbulo inferior (flechas), compatibles con neumonía COVID. (B) La imagen coronal de TC de tórax sin contraste muestra un patrón de "pavimento loco", con GGO bilaterales difusos, engrosamiento del tabique interlobulillar y líneas intralobulillares, un aspecto típico de la neumonía COVID-19.

Fuente: Revzin et al. (2020)

Por otra parte, en la primera semana durante la fase exudativa aguda la TC muestra GGO difuso en un predominio posterior y basal, y también se puede representar un patrón de pavimento loco. En la fase subaguda posterior del SDRA, las consolidaciones pueden desarrollarse hacia atrás o hacia delante si el paciente está en decúbito prono, con bronquiectasias reversibles. (Véanse imágenes 8 y 9). Así mismo, en la fase tardía del SDRA, más de dos semanas después del inicio, las imágenes de TC pueden mostrar signos de fibrosis, con distorsión arquitectónica, reticulación y bronquiectasias por tracción. (Véase la imagen 9). (Revzin et al. 2020, pp. 1584-1585).

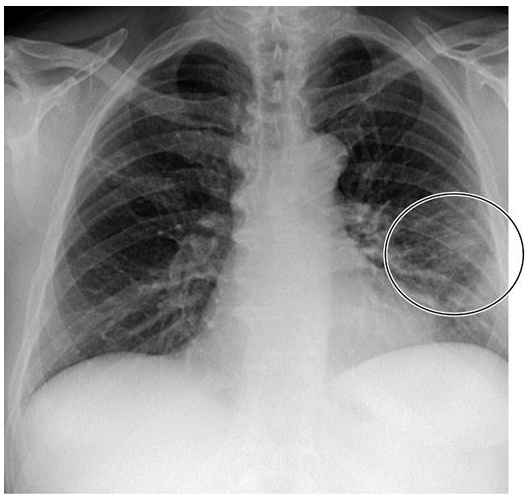
Imagen 9. Dilatación bronquial en un hombre de 83 años con COVID-19 con hipoxia persistente y aumento repentino de D-niveles de dímeros, hallazgos relacionados con la EP



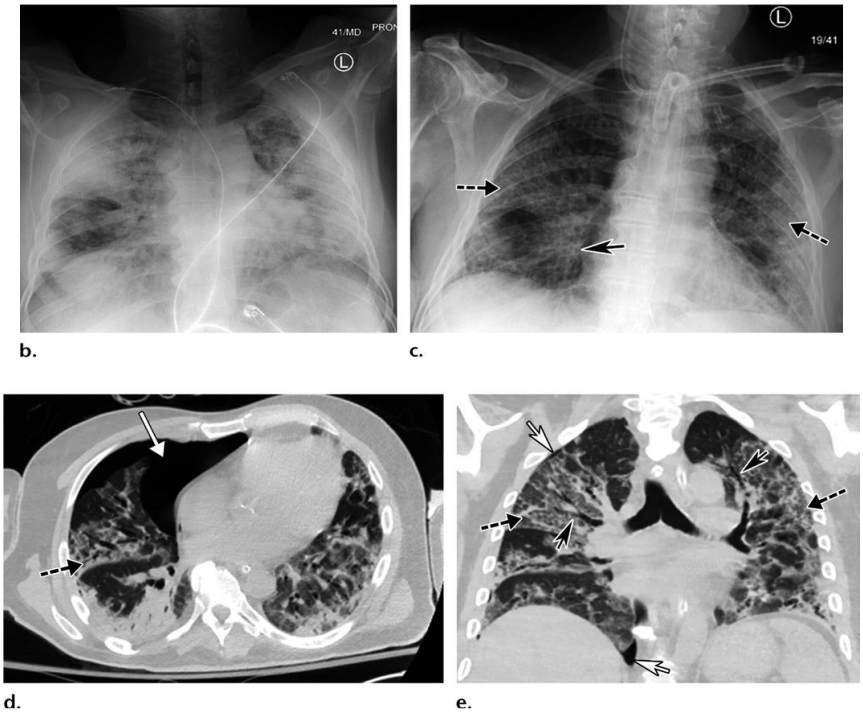
Nota. En la imagen 9 se puede observar que la angiográfica de TC coronal muestra dilatación bronquial bilateral extensa con engrosamiento de la pared bronquial (flechas negras) y GGO pulmonares posteriores difusas bilaterales, así como engrosamiento del tabique interlobulillar (flechas blancas), mayor a la izquierda que a la derecha, compatible con las últimas etapas de neumonía COVID19.

Fuente: Revzin et al. (2020)

Imagen 10. Evolución temporal de los cambios pulmonares en un hombre de 59 años con neumonía COVID-19 evaluados mediante radiografía de tórax y TC durante un período de dos meses, que se complicó por el desarrollo de un neumotórax

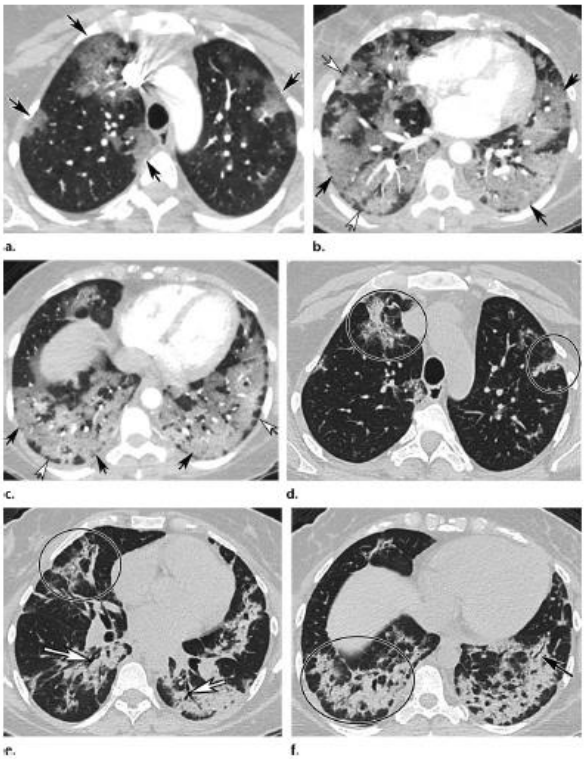


a.



Nota en la imagen 10 se pueden observar las radiografías AP de tórax obtenidas al ingreso hospitalario (a), cuatro días después (B), y un mes después (C) muestran una opacidad parcheada periférica en el pulmón medio izquierdo (ovalada en a) en la evaluación inicial, con progresión sustancial de la enfermedad pulmonar en el día 4 (B), con desarrollo de múltiples áreas periféricas bilaterales de consolidación. La radiografía obtenida 1 mes después (C) muestra una mejoría del intervalo de las áreas bilaterales de consolidación y un aumento de las opacidades reticulares (flechas discontinuas en C), con el desarrollo de dilatación bronquial (flecha sólida en C). Se debe tener en cuenta que en este momento el paciente se había sometido a una traqueotomía. (d, e) Axial (D) y coronal. Las imágenes de TC de tórax con contraste, obtenidas al mismo tiempo que C para empeorar la dificultad para respirar, muestran GGO difusos asociados con reticulaciones interlobulillares superpuestas, lo que da como resultado un patrón de pavimento loco (flechas negras discontinuas) y dilatación bronquial (flechas negras sólidas. Los hallazgos se complicaron por la presencia de un neumotórax anterior de tamaño moderado (flechas blancas), que no se aprecia bien en la radiografía simple (C).
Fuente: Revzin et al. (2020)

Imagen 11. Cambios pulmonares temporales de la neumonía COVID-19 en la TC en una mujer de 36 años.

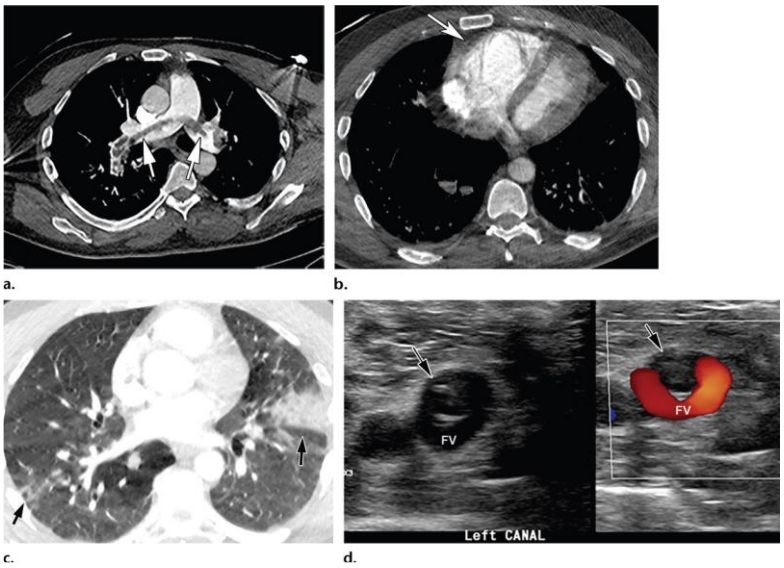


Nota: en la imagen 11 se pueden observar las imágenes axiales de TC con contraste, obtenidas al ingreso hospitalario, que muestran GGO bilaterales en parches y engrosamiento del tabique interlobulillar (flechas negras), con predominio del lóbulo inferior y afectación subpleural. Nótese también cierta preservación subpleural inmediata de los GGO (flechas blancas en B y C). (d - f) Las imágenes de TC con contraste axial correspondientes de seguimiento muestran cambios de consolidación en evolución con pérdida de volumen, distorsión de la arquitectura (óvalos) y bronquiectasias (flechas en F).
Fuente: Revzin et al. (2020)

Embolia pulmonar

En cuanto a la embolia pulmonar, se han registrado resultados contradictorios, si existe o no un mayor índice de EP en los pacientes COVID-19 positivos, quienes se encuentran ingresados en las unidades de cuidados intensivos o en aquellos que están bajo ventilación mecánica, todo en comparación con aquellos que no necesitan de cuidados intensivos. Por otra parte, se encuentra un aumento de riesgo de padecer EP en pacientes con obesidad, con un índice de masa corporal superior a 30 kg / m2. Con respecto a la ubicación y distribución de los trombos, la EP se encuentra más comúnmente en las ramas segmentarias y lobares, y menos comúnmente en las arterias pulmonares centrales. (Véase la imagen 12). (Revzin et al., 2020, pp.1586-1586).

Imagen 12. Embolia en silla de montar en un hombre de 52 años que acudió al servicio de urgencias por hipoxia y taquicardia y obtuvo resultados positivos en la prueba de COVID-19 (CA)



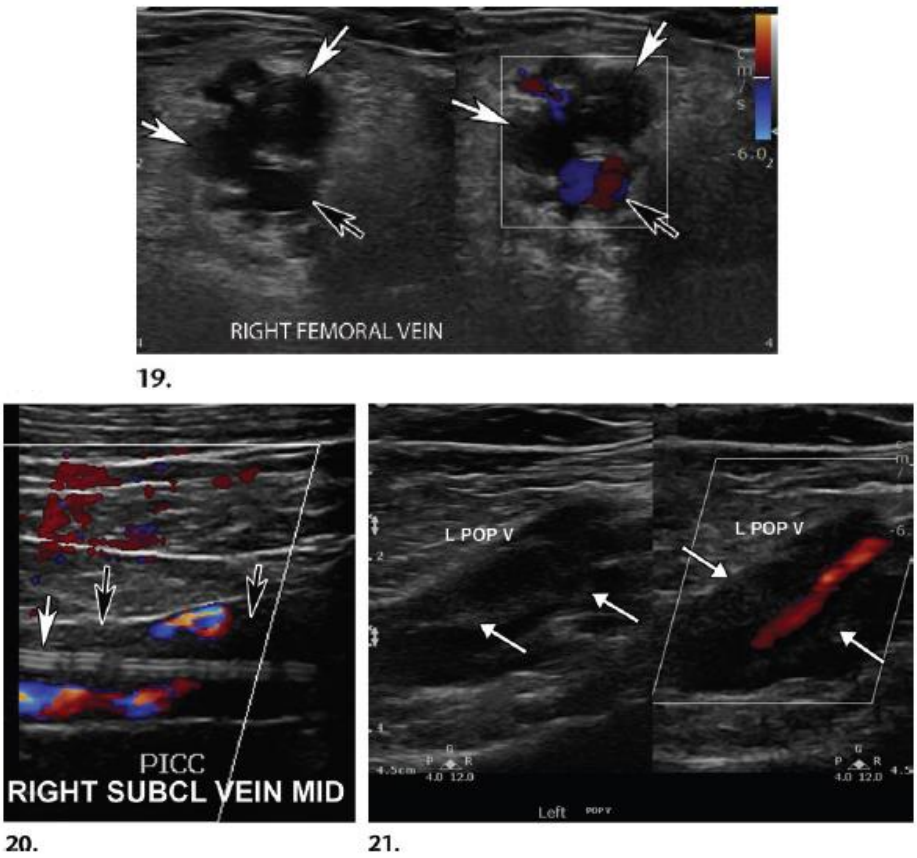
Nota: En la imagen 12 se puede observar que las imágenes angiográficas de TC de tórax axial muestran un émbolo en silla de montar (flechas en a), extendiéndose hacia las ramas lobulares y segmentarias de la arteria pulmonar bilateralmente, y la dilatación asociada del ventrículo derecho, lo que sugiere tensión del corazón derecho (flecha en B). GGO periféricos parcheados a la derecha y un área nodular de consolidación (flechas en C). A la izquierda se encuentran los hallazgos típicos de la neumonía COVID-19. (D) Imágenes ecográficas en escala de grises (izquierda) y Doppler color correspondiente (derecha) de la vena femoral izquierda (FV), obtenidos en el plano transversal, muestran un trombo parcialmente oclusivo (flechas). La vena no era comprimible en el manual. La compresión no se muestra.
Fuente: Revzin et al. (2020)

Tromboembolismo venoso

En cuanto al riesgo del tromboembolismo venoso (TEV), se encuentra claramente establecido en la enfermedad por la COVID-19; aun así, muchas veces es infradiagnosticado en la práctica clínica, debido a que es analizado con mayor frecuencia en los pacientes críticamente enfermos. Muchos de los pacientes con enfermedad grave, quienes incluso presentan SDRA, no son sometidos a imágenes sin presentar primero síntomas de TEV. Es importante tener en cuenta

que las venas de cualquier calibre pueden ser afectadas y, por lo tanto, todos los vasos han de inspeccionarse en busca de trombos potenciales (Revzin et al., 2020, p.1590).

Imagen 13. Tromboembolismos venosos profundos en pacientes hospitalizados por COVID-19



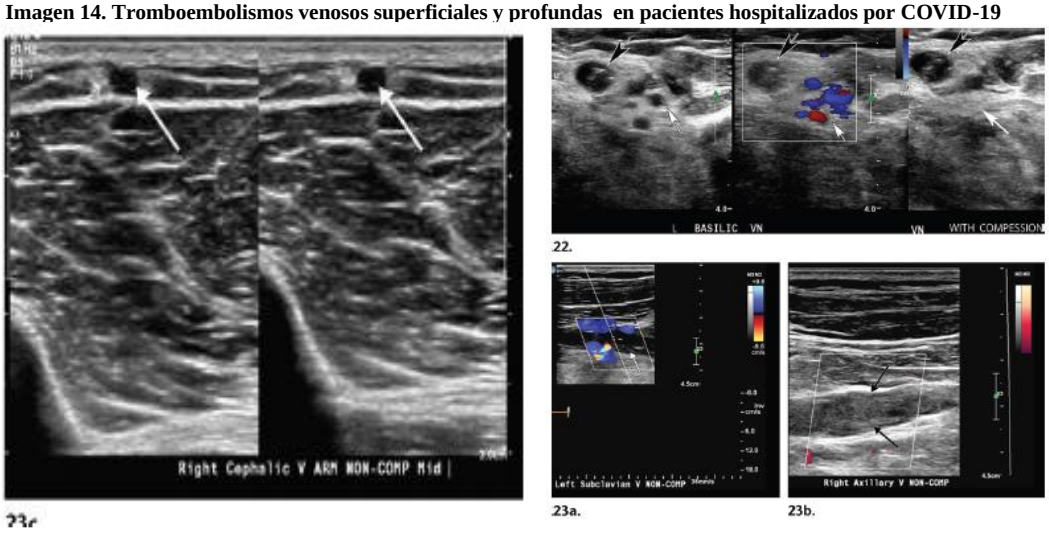
Nota: Las ecografías en escala de grises (izquierda) y Doppler color (derecha) obtenidas en el plano transversal muestran venas femorales dilatadas (flechas blancas), con material ecogénico heterogéneo interno y ausencia de flujo en la ecografía Doppler color, hallazgos compatibles con oclusión. Las venas eran incompresibles (no se muestran). Se debe tener en cuenta que la arteria femoral está llena de color, indicativo de permeabilidad (flechas negras). (20) TVP asociada con un catéter central insertado periféricamente (PICC) línea en un hombre de 54 años con COVID-19. La ecografía Doppler color sagital muestra un trombo ecogénico (flechas negras) en la vena subclavia derecha, asociado con la línea PICC (flecha blanca). (21) Trombo parcialmente oclusivo en la vena poplítea izquierda (L POP V) en un hombre de 64 años críticamente enfermo con COVID-19, quien desarrolló de forma aguda hinchazón de la pierna izquierda. Los resultados de las pruebas de laboratorio se confirmaron elevados D-niveles de dímeros. Las imágenes ecográficas en escala de grises (izquierda) y Doppler de potencia (derecha) muestran una vena poplítea izquierda dilatada con un trombo ecogénico (flechas) en su interior, que se visualiza mejor en la imagen ecográfica en escala de grises. La ecografía de la imagen Power Doppler (derecha) muestra la ausencia de flujo dentro de la vena distendida, excepto por una pequeña cantidad de flujo dentro de la luz del vaso, lo que indica un trombo parcialmente oclusivo (p.1591).
Fuente: Revzin et al. (2020)

No obstante, se analizó, además, que los niveles de dímeros alterados, que se encuentran generalmente en pacientes con COVID-19, no justifican actualmente una investigación de rutina para TEV aguda en ausencia de manifestaciones clínicas u otra información de apoyo. Por otro lado, los estudios necesarios muchas veces llegan o no a hacerse, debido a la inestabilidad de los

pacientes, a causa de las posiciones requeridas para su realización, donde podrían llegar a afectar el curso clínico de la enfermedad (Revzin et al., 2020, p.1591).

En particular existe la ecografía Doppler, utilizada tanto en las extremidades superiores como en las inferiores, la cual es la modalidad imagenología de primera línea para el diagnóstico de la trombosis venosa periférica, y que tiene la enorme ventaja que puede ser hecha al pie de la cama del paciente, lo que minimiza en su totalidad cualquier riesgo. Es un estudio que puede identificar cualquier tipo de trombo, si es de tipo oclusivo o parcialmente oclusivo; así mismo, las venas no comprensibles, el coágulo ecogénico, e incluso el flujo mínimo o ausente dentro de una vena distendida, son las características de la ecografía de la trombosis venosa aguda o subaguda (Revzin et al., 2020, p.1591). (Véase la imagen14).

Imagen 14. Tromboembolismos venosos superficiales y profundas en pacientes hospitalizados por COVID-19

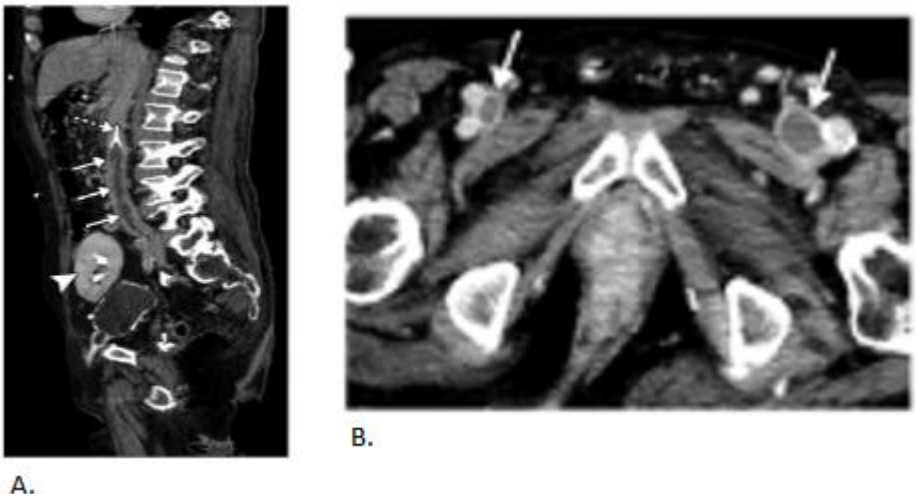


Nota: Se puede observar la trombosis venosa superficial en una mujer de 72 años hospitalizada por COVID-19. Las imágenes ecográficas transversales en escala de grises (izquierda) y Doppler color (centro) sin compresión y la imagen ecográfica en escala de grises con compresión (derecha) muestran un trombo oclusivo en la vena basílica dilatada (flechas negras). Se observan la ausencia de flujo dentro de la vena en la imagen ecográfica Doppler en color (centro), y la no compresibilidad de la vena (izquierda). Las venas braquiales (flechas blancas) son comprimibles (derecha), y muestran permeabilidad en la imagen ecográfica Doppler en color (centro). (23) TVP bilateral extensa de la extremidad superior en un hombre de 77 años críticamente enfermo con COVID-19, quien desarrolló hinchazón bilateral de la extremidad superior, con marcadamente elevada D-niveles de dímero (31447 ng / mL). (a, b) Color sagital (a) y poder (B) Las imágenes ecográficas Doppler muestran ausencia de flujo en la vena distendida, con material ecogénico en la vena subclavia izquierda (flecha en a) y la vena axilar derecha (flechas en B), compatible con trombos oclusivos bilaterales. También se observaron trombos oclusivos y no oclusivos adicionales (no mostrados). (C) Las imágenes ecográficas en escala de grises sin (izquierda) y con (derecha) compresión muestran un trombo (flechas) en la vena cefálica derecha, que no demuestra compresión vascular (flechas) (p.1592).
Fuente: Revzin et al. (2020)

Trombosis arterial

En cuanto a la trombosis arterial, se han encontrado resultados sobre una incidencia reportada del 3.7% en pacientes COVID-19 positivos. Según varios autores, se considera que además existe la posibilidad que en estos pacientes exista una enfermedad arterial periférica preexistente. Es ahí donde surge la hipótesis de que el estado de hipercoagubilidad presentado en la COVID-19, en combinación con una afección preexistente, podría ser el causante del detonante de la enfermedad arterial periférica. Por otra parte, la ecografía Doppler y la angiografía por TC de los vasos de las extremidades se consideran esenciales para su diagnóstico, ya que la ausencia del flujo en un vaso es sugestiva de oclusión (Revzin et al., 2020, pp.1592-1593). (Véase la imagen 15).

Imagen 15. Trombosis periférica en paciente de 78 años hospitalizado por COVID-19.

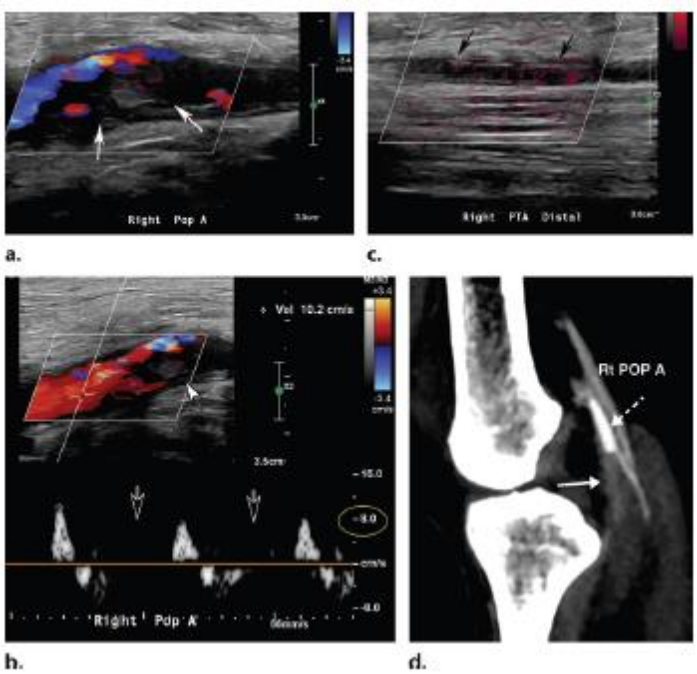


Nota: Se observa trombosis de vena cava inferior (VCI) y vena profunda periférica en un hombre de 78 años con COVID-19, con hinchazón de las piernas y dolor abdominal. Sagital (a) y axial (B). Las imágenes de TC con contraste muestran defectos de llenado en las venas femorales comunes bilaterales (flechas sólidas). Oclusión casi completa de la VCI (flechas sólidas en a), al nivel de un filtro IVC (flecha punteada en a) estaba presente. Nótese el trasplante renal (punta de flecha en a). Tanto la trombosis venosa central como la periférica no se representaron en exámenes de imágenes previos (no se muestra).
Fuente: Revzin et al. (2020)

De igual manera, se considera que la angiografía por TC es de ayuda para valorar la extensión de la trombosis y cuáles complicaciones podrían surgir, como lo son la isquemia de una estructura o algún órgano relacionado con esta. Debido a que el tromboembolismo asociado al COVID-19 afecta cualquier tipo de arterias, desde las extremidades superiores hasta las inferiores,

se ha descrito también que se pueden encontrar afectadas las arterias carótidas, el arco aórtico, e incluso las arterias vertebrales (Revzin et al., 2020, p.1593). (Véase la imagen 16).

Imagen 16. Trombosis en paciente de 58 años hospitalizado por COVID-19



Nota: Se puede observar la trombosis de la arteria poplítea y tibial posterior en una mujer de 58 años conCOVID-19 en la UCI. (a, b) Color sagital (a) y espectral B). La ecografía Doppler muestra un trombo heterogéneo ecogénico (flechas blancas) que distiende la arteria poplítea derecha. La característica forma de onda de golpeteo o "muñón-golpe" con ausencia de flujo diastólico (flechas negras enB) y baja amplitud (círculo amarillo en B) implican la presencia de oclusión justo distal al área de interrogación. (C) La imagen ecográfica Doppler de potencia sagital no muestra flujo en la arteria tibial posterior derecha ocluida (flechas negras). (D) La reconstrucción angiográfica por TC sagital correspondiente muestra un corte abrupto de la arteria poplítea por un trombo (flecha sólida). Nótese la arteria poplítea opacificada (Rt POPA) proximal al trombo (flecha discontinua). El paciente también tuvo un infarto de hígado e isquemia intestinal (no se muestra).

Fuente: Revzin et al. (2020)

Para finalizar, es importante resumir todo lo expresado con anterioridad, donde la principal relevancia es recalcar la utilización de una metodología diagnóstica oportuna y lo más precisa posible, ya que se demuestra que la infección por la COVID-19 puede generar en los pacientes una afectación de múltiples órganos y del sistema vascular completo, lo que a su vez va a generar complicaciones importantes que pueden desencadenar en eventos mortales. Evaluar el sistema

vascular mediante imágenes debe ser una prioridad en los pacientes infectados por la COVID-19 (Revzin et al., 2020, p.1593).

Diagnóstico de Covid-19: Pruebas de detección de ácidos nucleicos: PCR

De acuerdo con Soldevida, Valerio y Roure (2021) describen la prueba de detección de ácidos nucleicos (PCR):

> Como una técnica molecular de detección directa de material genómico por amplificación de ácidos nucleicos. Los genes diana más usados son el gen E (screening de primera línea), el gen RdRp (estudio de confirmación) y el gen N (estudio adicional de confirmación). En zonas de circulación viral comunitaria, se considera suficiente la positividad para un único gen discriminatorio del SARS-CoV-2 para afirmar el diagnóstico (p.167).

La prueba de PCR se puede aplicar en muestras respiratorias y no respiratorias (orina, heces, sangre) sin embargo las más recomendadas son las nasofaríngeas y las orofaríngeas, para la recolección de muestras la Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que recoger ambas muestras y colocarlas en un mismo tubo aumenta la carga viral. Durante la infección grave es posible recoger muestras de las vías respiratorias bajas, esputo, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar (Soldevida, Valerio y Roure 2021, p.167).

La prueba se efectúa introduciendo el hisopo en una de las fosas nasales hasta la nasofaringe y girará la torunda 5-10 segundos. Posteriormente, lo colocará en un medio de transporte viral o universal, romperá el mango por la muesca y cerrará el tapón. (Soldevida, Valerio y Roure 2021, p.170).

Pruebas de detecciónde antígenos (Ag)

En cuanto a la prueba de detección de (Ag) esta se basa en la detección de proteínas virales específicas del SARS-CoV-2, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espícula

(S). Las muestras son tomadas de exudados nasofaríngeos, esputo u orofaríngeos, se ha demostrado en algunos estudios que la carga viral es más alta en las muestras de esputo y nasofaringe, la prueba es realizada del mismo modo que el procedimiento de la PCR (Soldevida, Valerio y Roure 2021, p.170).

Pruebas de detección de anticuerpos (Ac): IgM/A e IgG

Según su estudio Soldevida, Valerio y Roure (2021) describen que dicha prueba se encuentran anticuerpos contra el COVID-19 en muestras de sangre, plasma, suero y además que:

> En la mayoría de los pacientes infectados se detectan Ac específicos de uno o varios isotipos, neutralizantes o no, en los primeros 15 días después del inicio de la clínica. Respecto a la evidencia previa, parece razonable asumir que Ac con actividad neutralizante (AcNt) protegen frente a reinfecciones durante un tiempo no definido. No obstante, se desconoce los niveles de AcNt protectores. Así mismo, la correlación con los Ac de tipo IgM/A o IgG varían notablemente, siendo mejor cuando el Ag diana es el receptor binding domain, S1, S1/S2 y N, respectivamente. (p.170)

Por otra parte, se han realizado y distribuido test rápidos en base a muestras capilares que pueden analizar Ac totales, específicos o ambos en el mismo kit. La prueba se realiza mediante una muestra capilar o sanguínea. En la actualidad, se están comercializando varios test rápidos diagnósticos, pero con resultados diferentes en cuanto a sensibilidad y especificidad (Soldevila, Valerio y Roure 2021, p.173). Ver tabla-2

TABLA-2. Resumen de las diferentes técnicas de detección de SARS-CoV-2

	RT-PCR (exudado nasofaríngeo/ orofaríngeo)	RT-PCR (saliva)	RT-PCR en exudado nasofaríngeo (Multiplex)	Test antigénicos rápidos de última generación (exudado nasofaríngeo)	Test de determinación de anticuerpos
Sensibilidad	85-90% (*Gold standard*)	Muy variable (5-91%)"	Similar al *gold standard*	• Sintomáticos: >95% • Asintomáticos: (escasa evidencia)	Dependiente del tiempo desde inicio de síntomas • 1-5 d: <50% • 6-10 d: 50-75% • 10-20 d: >75% • >20 d: >90%
Especificidad	99,5% (*Gold standard*)	Similar al *gold standard*		95-99%	90-99%
Hisopo	Sí	No	Sí	Sí	No
Toma de muestra por personal especializado	Sí	No	Sí	Sí	Sí* / No** * Venopunción ** Sangre capilar
POC[a]	No	No	No	Sí	Si / No
Pooling[b]	Sí	Sí	No	No	Teóricamente posible
Tiempo de respuesta	1-6 h¶	2-6 h¶	2-6 h¶	15 min	15 min-3 h
Comentarios	• La **sensibilidad** depende de diferentes factores, entre ellos la calidad de la toma de la muestra y el tiempo desde el contacto. En pacientes asintomáticos, si la toma se realiza antes de 4 días desde el contacto la sensibilidad es <80% • La **especificidad** de la RT-PCR. Es la técnica diagnóstica con mayor especificidad. Sin embargo, no permite discriminar con precisión entre una infección aguda y una infección resuelta • **Tipo de muestra:** En algunos lugares se recomienda doble toma naso- y orofaríngea. Recomendamos la muestra nasofaríngea por haber demostrado mayor sensibilidad. La orofaríngea es una buena alternativa en caso de rotura de stocks de torundas para muestras nasofaríngeas	• **Técnica ideal de recogida:** saliva escupida • **Sensibilidad.** En un estudio de validación con muestras de aproximadamente 2000 pacientes, la sensibilidad fue del 5% en pacientes con carga viral baja (<20 000 copias/mL) y del 97% en individuos con cargas virales intermedias o altas (Agencia Federal Belga del Medicamento y Productos Sanitarios). En otro estudio, la RT-PCR en saliva fue positiva en el 81% de los pacientes con infección confirmada frente al 71% mediante RT-PCR en frotis nasofaríngeo (Willye et al. NEJM 2020)[1] • El tratamiento con proteinasa K y choque térmico parece aumentar la sensibilidad de la técnica hasta hacerla comparable a la de la RT-PCR en exudado nasofaríngeo en pacientes sintomáticos • Las discrepancias observadas en la sensibilidad analítica dificultan un posicionamiento definitivo más claro en ausencia de más evidencia	• Se prevé disponibilidad más limitada • No útiles para entornos en los que exista una alta demanda de detección de SARS-CoV-2 • Encarece significativamente el coste • La combinación más extendida será: SARS-CoV-2 + gripe (idealmente diferenciando gripe A y B en pacientes que requieran ingreso) ± VRS en población pediátrica y geriátrica	• Existen varios kits comerciales de detección de antígeno de nueva generación entre los que existe variabilidad en la sensibilidad y especificidad • **Sensibilidad en sintomáticos:** >93%: Panbio Covid-19 (Abbott) bajo condiciones óptimas de uso (ensayo realizado durante los primeros 5-7 días tras el inicio de la clínica) según estudio de validación por CNM • **Sensibilidad en asintomáticos:** existe poca experiencia aún. Los resultados aportados por el CNM alcanzan hasta el 90% con Panbio Covid-19 (Abbott). Sería importante disponer de información con un mayor número de pacientes y en distintos contextos • El contexto idóneo de utilización de esta técnica depende de sus VPP y VPN que están condicionados por su sensibilidad y especificidad (dependientes del modelo) así como por la probabilidad preprueba • Requiere un hisopado independiente al necesario para RT-PCR • No tiene riesgos asociados de bioseguridad, una vez realizada la toma de la muestra	• **Principal utilidad:** estudio de seroprevalencia • Criterio diagnóstico de infección pasada • Aporta información sobre la cronología de infecciones asintomáticas • Como criterio de apoyo para la reincorporación de trabajadores sanitarios con PCR positiva y Ct elevados • No es el método idóneo de diagnóstico de pacientes con infección sintomática

aPOC (point-of-care): posibilidad de realizar en el lugar de la toma.En las pruebas que no son POC deben realizarse en el laboratorio de referencia y hay que añadir el tiempo necesario para el envío y el procesamiento preanalítico de las muestras.

bPooling: análisis conjunto de un número variable de muestras para optimizar recursos. Debe plantearse exclusivamente cuando la prevalencia de casos positivos no sea superior al 15%.

Fuente: García F, Melón S, Navarro D, Paño JR, Galán JC. Documento SEIMC COVID-19. Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización. V 1.0. Pág. 3 [Acceso libre el 14 de octubre de 2020 - https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-COVID19- OrganizacionDiagnostico.pdf]5.

COVID-19 y el Adulto Mayor

La infección por la COVID-19 ha mostrado a nivel mundial tener una predisposición mayor por la población adulta mayor, generando en ellos mayores estados de gravedad y mayor índice de mortalidad. Este tipo de pacientes tienen la particularidad de que cursan, en su mayoría, con factores de riesgo asociados a patologías crónicas, si ya *per se* el cuerpo humano al pasar los años evidencia cambios fisiológicos que generan una pérdida de la capacidad de respuesta protectora; sumados a esto, la inmunosenescencia y el aumento de las respuestas inflamatorias relacionadas con el proceso de envejecimiento contribuyen a un mayor riesgo de infección y a una respuesta inmune desregulada al SARS-CoV-2 (Bello et al., 2020, p.2).

Al considerar que el mecanismo de entrada a la célula huésped es mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), que se localiza en muchos órganos y sistemas como lo son los pulmones, el endotelio, el corazón, los riñones y el sistema gastrointestinal, donde las proteínas encontradas en el exterior del virus se unen a dichos receptores ACE-2 en la vía del tracto respiratorio inferior, así esta unión genera un riesgo de infección en la población adulta mayor (Shahid et al., 2020).

Por otra parte, la inmunosenescencia, descrita como una capacidad disminuida para realizar una adecuada respuesta inmune ante las infecciones, es una causa importante en relación con la COVID-19. Además, como se ha comentado con anterioridad, el estado proinflamatorio que se genera tras la infección contribuye directamente a una mayor vulnerabilidad en los pacientes, como se puede observar es la suma de varios factores que influyen de manera directa o indirecta en el desarrollo y gravedad de la enfermedad (Nidadavolu y Walston, 2020, p.13).

Inmunosenescencia y respuestas virales ineficaces

Respecto al sistema inmunológico innato, es el responsable de generar la primera respuesta protectora frente a agentes externos, como las bacterias y los virus infecciosos en la mayoría de los

tejidos y células. Por otra parte, el sistema adaptativo es quien, mediante la detección de partículas antigénicas en los organismos invasores, genera una señalización inflamatoria, y de esta manera destruyen posibles infecciones y ayudan a apaciguar la respuesta innata del sistema inmunológico (Nidadavolu y Walston, 2020, p.p.13-14).

Así mismo, dicha señalización ocurrida a través del sistema inmunológico es dada por una elaboración importante y eficaz de moléculas estimulantes productoras de los procesos de inflamación, donde se ven producidas las interleucinas (IL), las quimiocinas, los interferones (IFN) y el factor de necrosis tumoral (TNF) que son responsables de cuantiosos tipos de células añadidas, como las células endoteliales, las células adiposas e incluso los fibroblastos (Nidadavolu y Walston, 2020, p.14).

En la inmunosenescencia se observan diversos cambios en las células T; estas incluyen sus subtipos, las células TCD4 y TCD8, donde ocurre una incapacidad de respuesta rápida satisfactoria ante nuevos agentes infecciosos. Además, la producción de células T senescentes contribuye de manera negativa hacia las células B, que son las productoras de antígenos. Asi mismo, se observa que las células CD28, quienes son responsables de la activación sobre las células T, presenta una disminución de la expresión en relación con la edad (Nidadavolu y Walston, 2020, p.14).

Con respecto a lo anteriormente citado, los cambios provocados hacen que la población adulta sea más susceptible a combatir infecciones; esto genera, a su vez, que su sistema no trabaje de una manera eficaz y eficiente; por lo tanto, la infección por el virus del SARS CoV-2 llega a generar un descontrol a nivel sistémico. Sumado a esto, si los pacientes presentan además comorbilidades, como lo son la hipertensión arterial, obesidad, infección crónica y enfermedades cardiovasculares, esa respuesta *per se* está aún más disminuida, lo que conlleva a una mayor susceptibilidad de desencadenar eventos graves.

Cambios relacionados con el envejecimiento en el sistema inmunológico innato

Como resultado del envejecimiento, se pueden observar los cambios presentados a nivel celular, donde se ven afectadas diversas células importantes en la mediación de respuesta, tales como los macrófagos, las citosinas 1 y 2, así como las citosinas proinflamatorias de bajo grado. Las células tipo Toll (TLR), encargadas de detectar patógenos y realizar respuestas de defensa, también se encuentran afectadas, además de estar correlacionadas con aumentos de las IL-8, IL-6, y las citocinas inflamatorias, que son encargadas de la tormenta de citocinas (Nidadavolu y Walston, 2020, p.14).

En igual forma se encuentra un daño en los neutrófilos, donde en ellos se encuentra una apoptosis espontánea, que a su vez contribuye a una respuesta inmune anormal, donde las células Natural Killer (NK) y las dendríticas presentan una función anormal. Todo esto en conjunto contribuye al estado proinflamatorio, que en los adultos mayores genera una respuesta inflamatoria exagerada e impide, además, una respuesta inadecuada a patógenos virulentos (Nidadavolu y Walston, 2020, p.14).

Tormenta de citocinas inducida por COVID-19 en adultos mayores y sus consecuencias

La utilización del término “tormenta de citocinas” tuvo su origen cuando, en personas que eran afectadas por el cáncer o por algún tratamiento relacionado con el cáncer, se relacionaba en ellas una liberación masiva de citocinas. Luego se fue extendiendo ese concepto a otras enfermedades de índole infecciosa, quienes presentaban la misma reacción. Por otra parte, Nidadavolu y Walston (2020) ponen en claro que en la infección por la COVID-19 se observa que las interleucinas más relacionadas son:

La IL-6, IL-8, IL-1β, y TNF-α se encuentran entre las moléculas de respuesta temprana, que aumentan rápidamente en aquellos con mayor riesgo de enfermedad grave, y son componentes medibles de la "tormenta de citocinas" observada en un subconjunto de pacientes con esta

infección. Estas moléculas amplifican notablemente la activación de la vía inflamatoria, a través del factor nuclear kappa potenciador de la cadena ligera de las células B activadas (NFκB) por señalización, que a su vez desencadena una reacción en cadena de daño fisiopatológico y declive, que contribuye a incrementar las tasas de mortalidad en aquellos individuos que la desarrollan (p.15).

También se observa que, dentro de las causas más frecuentes de mortalidad, encontrada en pacientes COVID-19, se encuentra la neumonía, que es bien identificada por generar una tormenta de citocinas. A su vez, se encuentra que la citotoxicidad surgida por el virus es causante de un daño directo tisular, y el aumento de las citocinas crea espacios entre las células endoteliales, provocando una fuga de líquido hacia los espacios alveolares y una hipoxia, finalmente aumentando aún más la señal inflamatoria y el daño tisular (Nidadavolu y Walston, 2020, p.15).

Finalmente, se describe cómo todos estos mediadores inflamatorios citados con anterioridad son causantes de una activación en las vías de coagulación, que conllevan a una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) localizada y diseminada. Conforme se van dando todos estos eventos, van surgiendo cada vez más complicaciones pulmonares graves, el inminente colapso alveolar y el desencadenante final: la muerte del paciente aquejado por esta infección (Nidadavolu y Walston, 2020, p.15).

Envejecimiento, enfermedad crónica y resultados adversos de COVID-19

Cabe decir que, como se ha expresado con anterioridad, la edad juega un papel crucial en la infección por la COVID-19, y es así como surge la gran cantidad de contagios en personas de edad adulta. En relación directa con la edad, se presentan las patologías crónicas, como la hipertensión, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular y la insuficiencia renal, todas acompañadas de desventajas en respuesta al sistema inmune. Si bien la infección por el virus SARS-CoV-2 no necesariamente es una patología que se pueda presentar en estado de gravedad en

todos los pacientes, puede llegar a ser mortal, en conjunto con patologías que presenten ciertas condiciones favorecedoras como las anteriormente citadas (Nidadavolu y Walston, 2020, p.16).

Se describe, además, la hipótesis de que en las personas adultas mayores con alguna de estas patologías crónicas se presenta una sobreexpresión de ACE2, viéndose esta más notable en la hipertensión y la diabetes. El aumento de este receptor predispone a una mayor facilidad de entrada del virus a la célula, lo que afectará la respuesta del sistema inmune y terminará generando un incremento en la señalización proinflamatoria; además, estas personas presentan muchas veces un daño microvascular y una disfunción endotelial causada de fondo por su condición, que influye en la muerte celular y en el desarrollo de la coagulación intravascular diseminada, observada en los pacientes COVID-19 positivos (Nidadavolu y Walston, 2020, p.16).

Por otra parte, se estudia que el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) tiene un papel importante para el desarrollo de eventos adversos en las personas mayores y con patologías crónicas agregadas. Diversos estudios proponen que existe una relación entre el envejecimiento y las patologías crónicas, con una mayor expresión del receptor de angiotensina 1 (ATR1) y una menor expresión de ATR2 en las mitocondrias y en otros tejidos. El ATR1 ayuda a un aumento en la producción de radicales libres, aumenta IL-6, TNF, e IFN, que exacerban la inflamación y la citotoxicidad y el ATR2 interviene en la señalización inflamatoria y la relajación vascular (Nidadavolu y Walston, 2020, p.16).

En conclusión, se puede decir que todos los sistemas se van volviendo cada vez más desregulados con la edad y con estados de enfermedad crónica y, por lo tanto, es menos probable que funcionen de manera efectiva frente a un factor estresante importante como el COVID. 19. De hecho, alguna evidencia sugiere que la función del sistema nervioso autónomo (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, etc.), el cortisol y las funciones del sistema inmunológico innato

juegan un papel importante en la fisiopatología de la COVID-19 y justifican una mayor investigación (Nidadavolu y Walston, 2020, p.16).

Coagulopatía en el COVID-19

El SARS-CoV2, también conocido como coronavirus COVID-19, es un virus de ARN monocatenario. Su mortalidad general oscila entre 2,3 y 12,8%; la infección por COVID-19 tiene una mayor predilección por seguir un curso severo y, a veces, fatal, particularmente en personas mayores con comorbilidades.

La coagulopatía por COVID-19 (CIC) es una presentación que se encuentra comúnmente en estos pacientes; además, existe una elevación del dímero D y productos de la fibrina, pero leves cambios en el tiempo tromboplastina parcial y tiempo de protrombina. La tormenta de citocinas inducida por la infección por COVID-19 parece ser más grave en COVID-19, lo que resulta en el desarrollo de una extensa trombosis micro y macrovascular y falla orgánica (Hadid et al., 2021, p.1).

Comparación de Parámetros entre la Coagulación en el COVID, Sepsis y CID

De acuerdo con Hadid et al. (2021), explican los diferentes parámetros de la coagulación y las diferencias en analítica de laboratorio en el covid:

> Los parámetros de coagulación pueden verse afectados por COVID-19, existe una variabilidad considerable en el alcance de estas alteraciones y su correlación con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad. Estos parámetros incluyen tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), tiempo de protrombina (PT), fibrinógeno, productos de división de fibrina (FSP), dímero D y recuento de plaquetas. La coagulación intravascular diseminada (CID) y la trombosis macrovascular pueden ocurrir en pacientes con COVID-19 grave, lo que conduce a una morbilidad y mortalidad sustanciales. (p.2)

El tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) se eleva con frecuencia en la CID, sobre todo en su forma grave. El aPTT por sí solo no es un predictor independiente de CID, y no está incluido en los **criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)** para el diagnóstico de CID manifiesta. A diferencia de la sepsis convencional, el aPTT suele ser normal en pacientes con infección por COVID-19, y solo el 6% de los pacientes desarrollan una prolongación del aPTT (Hadid et al., 2021, p.2).

En el Tiempo de Protrombina (TP), a diferencia de la sepsis convencional, el TP es normal o casi normal en la mayoría de los pacientes con COVID-19, y solo el 5% tiene TP prolongado. En promedio, el TP es 1,9 s más largo en los casos fatales de COVID-19, en comparación con los casos no fatales; por lo tanto, la prolongación progresiva del TP se considera un signo ominoso y un predictor de mortalidad (Hadid et al., 2021, p.2).

El fibrinógeno suele estar elevado en pacientes con sepsis, pero puede ser bajo en casos graves de CID. El fibrinógeno está elevado en la mayoría de los pacientes con COVID-19, con un nivel medio de 4,55 g /L. Sin embargo, el grado de elevación no ha demostrado de manera consistente que se correlacione con la mortalidad, pero se correlaciona fuertemente con el nivel de interleucina (IL) -6. No obstante, la disminución progresiva del nivel de fibrinógeno está fuertemente asociada con la mortalidad; como resultado, el fibrinógeno no parece útil para detectar signos tempranos de progresión en COVID-19 (Hadid et al.,2021, p.2).

La trombocitopenia es común en pacientes críticamente enfermos, y a menudo significa descompensación clínica, disfunción orgánica y progresión a CID. En el COVID-19, el recuento de plaquetas a menudo es normal o está levemente reducido en COVID-19. La trombocitopenia se encuentra solo en 12-36% de los pacientes; además, se correlaciona con la progresión de la enfermedad, ya que más del 55% de los pacientes con COVID-19 fatales tienen un recuento de

plaquetas <100× 109 /L, y se asocia con un riesgo cinco veces mayor de desarrollar una enfermedad grave y la muerte (Hadid et al.,2021, p.2).

Los productos de división de fibrina (FSP) proporcionan una medida de fibrinólisis con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 67% para la CID. La FSP es típicamente normal en la mayoría de los pacientes con COVID-19 leve o temprano, y significativamente más alta en los casos fatales (4μg / ml para los supervivientes frente a 7,6 μg / mL en no supervivientes). Esto quiere decir que la elevación progresiva del nivel de FSP se correlaciona inversamente con la supervivencia (Hadid et al.,2021, p.2)

El dímero D es una herramienta útil para el diagnóstico y la predicción de la recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV). También es un marcador temprano sensible de CID, pero con baja especificidad. En el SARS-CoV-2 el dímero D está elevado en el 36% de los casos, con un nivel promedio de 0.9 mg / L. En un estudio realizado se observó que los pacientes con dímero D mayor >1mg/dl el 81% no sobrevivían; además, el aumento progresivo también se realiza a una disminución de la supervivencia (Hadid et al., citando a Zhou et al.). Es decir, el dímero D parece tener un gran pronóstico en COVID-19 y se correlaciona con un curso y una mortalidad más agresivos (p.2). (Véase la tabla 3).

Tabla 3. Diferenciación de la coagulopatía inducida por COVID-19 y Sepsis convencional

Variable	Sepsis por Covid-19	Sepsis Convencional
TTP	**Normal**	++/+++
TP	**Normal**	++/+++
Fibrinógeno	+++/ ++/-	+++/++/-
Trombocitopenia	**Normal o disminuido**	--/---
FSP	+/++	++/+++

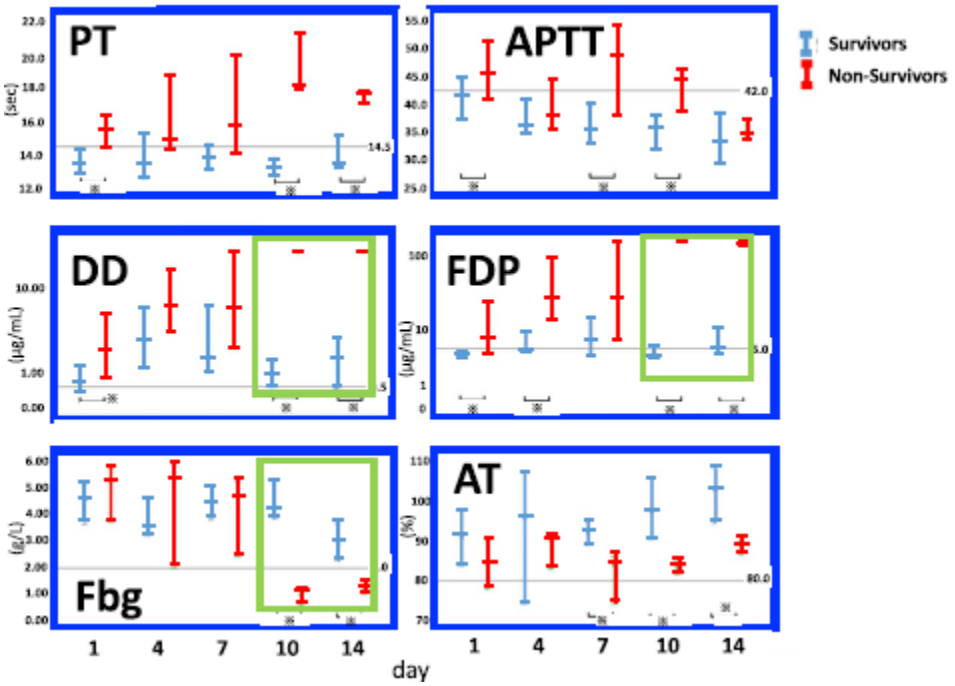
Dímero D	++/+++	+/++
Esquistocitos frotis	**No presente**	Frecuente

TTP: tiempo tromboplastina parcial, PT: tiempo de protrombina, FSP: productos de división de fibrina. + aumento leve, ++aumento moderado, +++ marcado aumento, - leve disminución, -- moderado disminución, --- marcada disminución.

Fuente: Hadid et al. (2021). Coagulation and anticoagulation in COVID-19. Blood Reviews, 47, 100761

En un estudio realizado por la Sociedad Japonesa de Hematología, por Asakura y Ogawa (2021), mostró grandes fluctuaciones en la coagulación y fibrinólisis en los pacientes COVID-19. En el COVID-19 las patologías de la coagulación y fibrinolíticas pueden cambiar rápidamente en un período corto de tiempo, y se requiere un seguimiento cada dos a tres días; estos cambios hacen que naturalmente, si la condición cambia, el tratamiento también debe cambiar. La CID en casos fatales con COVID-19 es muy diferente de la CID séptica. (Véase la Imagen 17).

Imagen 17. Cambios dependientes del tiempo en la coagulación y marcadores fibrinolíticos en COVID-19



Nota: PT tiempo de protrombina, APTT activado tiempo de tromboplastina parcial, DD Dímero D, FDP productos de degradación de fibrina / fibrinógeno, Fbg fibrinógeno, A Antitrombina.

Fuente: Asakura y Ogawa (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. International Journal of Hematology, 113(1), 45-57.

Implicaciones Terapéuticas

El papel de los anticoagulantes en el paciente SARS-CoV-2 puede influir notablemente en su mortalidad. La utilización óptima de la dosis en estos pacientes es crucial para la supervivencia para la mayoría de los pacientes graves, por lo cual las dosis profiláctica o la terapéutica deben saber administrarse en el momento justo cuando el paciente necesite estos fármacos. Hadid et al., (2021) afirman lo siguiente: “La sepsis por COVID-19 es una entidad distinta como se refleja en la diferencia en los parámetros de coagulación. Por lo tanto, la anticoagulación parece tener un papel importante en el tratamiento con COVID-19” (p.6).

La Utilización de Dímero D

A medida que aumenta el valor de dímero D, hay mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso. Un dímero >3g/dl en pacientes COVID-19 tiene un riesgo alrededor del 88% para desarrollar TEV; además, una disminución gradual sugiere una respuesta a la terapia y destaca la importancia del dímero D como marcador predictivo de dicha respuesta (Hadid et al., 2021, p.6).

Remplazo de factores la Coagulación

Los pacientes con COVID-19 tienen un riesgo bajo de hemorragia mayor (≤3%), incluso cuando se administra anticoagulación. No se recomienda la reposición profiláctica de factores de coagulación y plaquetas, en ausencia de sangrado, para evitar incrementar el riesgo trombótico. Consecuentemente, debe individualizarse el uso del reemplazo de factores de coagulación y plaquetas con Plasma Fresco Congelado (PFC), crioprecipitado, Concentrado de Complejo de Protrombina (CCP) y transfusión de plaquetas, para satisfacer las necesidades clínicas y de procedimiento de los pacientes (Hadid et al., 2021, p.7).

En cuanto a la transfusión de plaquetas, puede reservarse para pacientes con recuento de plaquetas <10× 109 /L, dado el bajo riesgo de hemorragia cuando el recuento de plaquetas está por encima de este umbral. El crioprecipitado y los concentrados de fibrinógeno purificado se reservan para pacientes sangrantes con un nivel de fibrinógeno inferior a 1,5 g / dL. Asimismo, los pacientes que reciben PFC se deben evitar por la sobrecarga de volumen que puede empeorar la insuficiencia respiratoria, especialmente en pacientes con función respiratoria ya comprometida debido a COVID-19 (Hadid et al., 2021, p.7).

Otras Opciones Terapéuticas

El uso de dipiridamol, un agente antiplaquetario, mejoró significativamente los recuentos de plaquetas y linfocitos y disminuyó los niveles de dímero D; además suprime la replicación de COVID-19, no obstante, se ocupan más estudios para confirmar su beneficio. La cloroquina y la hidroxicloroquina combinadas con azitromicina pueden disminuir la carga viral y acortar la viremia en pacientes con COVID-19 grave, pero el beneficio observado ha sido inconsistente (Hadid et al., 2021, p.8).

La terapia potencial de tocilizumab, un anticuerpo humanizado recombinante, se une al receptor de IL-6. Como la IL-6 tiene potentes propiedades protrombóticas, es plausible predecir que este tipo de terapia puede mejorar la coagulopatía por COVID-19. En los estudios se han visto los beneficios potenciales del uso de tocilizumab en la disminución del requerimiento de oxígeno, la mejora radiológica, la recuperación de linfocitos y la disminución de la PCR (Hadid et al., 2021, p.8).

Otro candidato prometedor es el uso de Nafamostat, un inhibidor de la serina proteasa que inhibe fuertemente sus enzimas proteolíticas, como la trombina, plasmina y tripsina, el cual se debe administrar conjuntamente con la heparina, debido a su efecto anticoagulante débil. En la práctica clínica en dosis altas se usa para tratamiento CID. Así mismo, se ha visto que puede bloquear la

invasión del SARS-CoV-2 en las células huésped y la patogenicidad al incidir con la proteína S (Asakura y Ogawa, 2021, p.13).

Algoritmo y Sistema de Puntuación propuesto por Hadid et al. para la administración de Anticoagulantes en pacientes con COVID-19

La coagulopatía por COVID-19 es diferente a una sepsis convencional, por lo cual existe la necesidad de un sistema de puntuación específico para la evaluación de CIC y ayudar a estratificar a estos pacientes para la anticoagulación. Se realizó una combinación de puntuación SIC y SOFA (utilizados para sepsis convencional y disfunción orgánica) en una sola tabla. El nuevo sistema de puntuación CIC agregará dímero D a la puntuación SIC preexistente (recuento de plaquetas, PT, SOFA) con una puntuación máxima posible de 20. Un CIC de 8 se corresponde aproximadamente con los beneficios de mortalidad de la terapia de anticoagulación (Hadid et al., 2021, p.7). (Véase la Tabla 4).

Tabla 4. Sistema de Puntuación Coagulación por Covid-19 (CIC) propuesto

	Indicador	2 puntos		4 puntos		Puntaje CIC
Puntuación SIC	Recuento de Plaquetas	100-150		<100		Max=4
	INR	1,2-1,4		>1,4		Max=4
		0,25 puntos	0,5 puntos	0,75 puntos	1 punto	Max=1
Puntaje SOFA	PaO/FIO2 (mmhg)	301-400	201-300	101-200	<100	
	Hipotensión o uso de vasopresor	MAPA <70				Max=1
	Dobutamina		ninguna			
	Dopamina	-	<5	5-14	>15	
	Epinefrina	-	-	<0,1	>0,1	
	Noradrenalina	-	-	<0,1	>0,1	
	Bilirrubina (mg/dl)	1,2-1,9	2.0-5.9	6-11,9	>12	Max=1
	Creatinina	1,2-1,9	2.0-3,4	3.5-4.9	>5	Max=1
	Producción de Orina			200-499	<200	
Dímero D	Dímero D (mg/dl)	2 puntos	4 puntos	6 puntos	8 puntos	
	ULN	>1 y <2	>2 y <4	>4 y <6	> 6	
Puntaje total CIC						Máximo= 20

Abreviaturas: SIC: coagulopatía inducida por sepsis, CIC: coagulopatía inducida por COVID-19, INR: índice de normalización internacional, SOFA: evaluación secuencial, MAP: presión arterial media, LSN: límite superior de la normalidad.

Fuente: Hadid et al. (2021). Coagulation and anticoagulation in COVID-19. Blood Reviews, 47, 10076

En cuanto al algoritmo, se estratificaron en tres categorías de riesgo con anticoagulación en dosis terapéutica y en dosis profiláctica recomendada para los grupos de riesgo alto e intermedio, respectivamente. Se propuso una dosis profiláctica ligeramente más intensiva para abordar la hipercoagulabilidad de COVID-19, aunque los pacientes con riesgo intermedio pueden beneficiarse potencialmente de la anticoagulación en dosis terapéuticas (Hadid et al., 2021, p.7). (Véase la tabla 5).

Tabla 5. Anticoagulación terapéutica y en dosis profilácticas

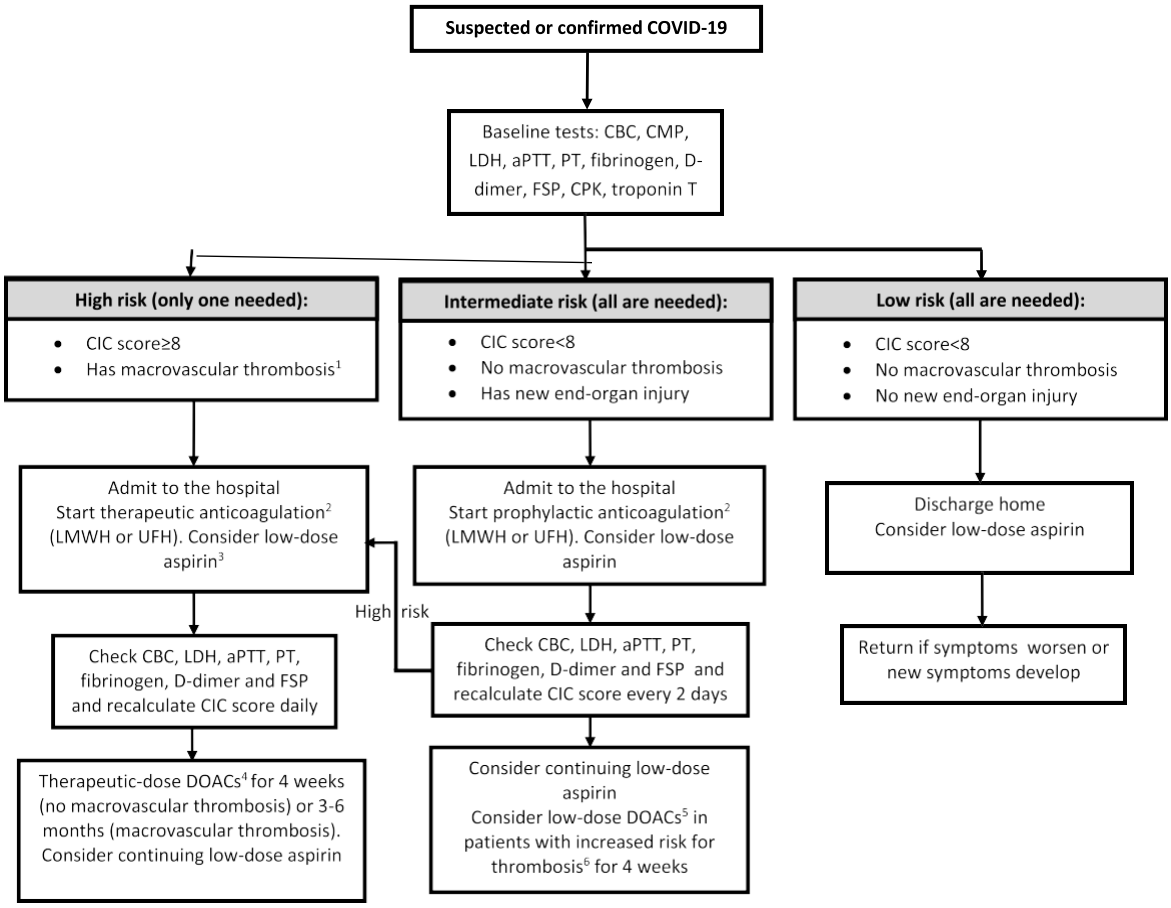
Clínico	Dosis terapéutica		Dosis profiláctica	
Condición	Enoxaparina	UFC	Enoxaparina	UFC
Dosis estándar	1mg/ kg SC cada 12h	80 uds/kg bolo + 18 uds infusión kg/h**	40 mg SC cada 12h	7500 unidades SC cada 8h
Renal ajustamiento				
Cr-Cl 10-29 ml/min	1mg/ kg SC cada 24h	80 uds/kg bolo + 18 uds infusión kg/h**	30 mg SC cada 12h	7500 unidades SC cada 8h
Cr-Cl <10ml/min	Evite el uso		Evite uso	
Exceso de Peso >150Kg	1mg/ kg SC cada 12h*	80 uds/kg bolo + 18 uds infusión kg/h**	40 mg SC cada 12h	7500 unidades SC cada 8h
Bajo Peso (<50kg)	1mg/ kg SC cada 12h*	80 uds/kg bolo + 18 uds infusión kg/h**	40 mg SC cada 24h	7500 unidades SC cada 8h

Abreviaturas: UFH: heparina no fraccionada, SC: Vía subcutánea CrCl: aclaramiento de creatinina. Uds: unidades * Monitorear el nivel anti-Xa/ * * Se monitorea el nivel de anti-Xa si el tiempo de tromboplastina parcial activado inicial es prolongado.

Fuente: Hadid et al. (2021). Coagulation and anticoagulation in COVID-19. Blood Reviews, 47, 100761

Cabe resaltar que el sistema de puntuación propuesto y el algoritmo de clasificación son un esfuerzo provisional preliminar para establecer un sistema específico de COVID-19 basado en la evidencia publicada y práctica actualmente disponible, y que aún no se ha validado. (Véase la imagen 18).

Imagen 18. Un algoritmo propuesto para clasificar COVID-19 con fines de anticoagulación



Nota: Abreviaturas: CBC: hemograma completo, CMP: panel metabólico completo, LDH: deshidrogenasa láctica, aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada, PT: tiempo de protrombina, FSP: productos de división de fibrina, CPK: creatina fosfocinasa, CIC: coagulopatía inducida por COVID-19 puntuación, HBPM: heparina de bajo peso molecular, HNF: heparina no fraccionada, ACOD: anticoagulantes orales directos.

Considerar la posibilidad de realizar pruebas de anticuerpos antifosfolípidos. Se prefiere 2 enoxoparina. (Véanse en la tabla cuatro ejemplos de dosis bajas de ácido acetilsalicílico son 81 mg al día, cuatro ejemplos de ACOD en dosis terapéuticas: apixabán 5 mg dos veces al día, rivaroxabán 20 mg una vez al día, cinco ejemplos de dosis bajas de ACOD: apixabán 2,5 mg dos veces al día, rivaroxabán 10 mg una vez al día, seis ejemplos de situaciones con mayor riesgo de trombosis: antecedentes de trombosis, cáncer activo, trombofilia conocida, inmovilidad, operación importante reciente).

Fuente: Hadid et al. (2021). Coagulation and anticoagulation in COVID-19. Blood Reviews, 47, 100761

Anticoagulantes

De acuerdo con Cruz y González (2008), las bases funcionales de la homeostasia sanguínea empiezan cuando hay una causa (herida, presión sobre los vasos, estasis) se pone en marcha todo

proceso hemostático, donde se activa una serie de mecanismos que tienden a mantener la sangre dentro del árbol circulatorio. Es posible distinguir tres elementos fundamentales en la fisiología de la hemostasia: la plaqueta y su interacción con la pared vascular, la fase plasmática de la coagulación y la fibrinólisis (p. 763).

Existen dos tipos de medicamentos anticoagulantes: la heparina y sus derivados, como son las heparinas de bajo peso molecular, y en los anticoagulantes orales se mencionan la warfarina y el acenocumarol. En las trombosis venosas son de elección los medicamentos anticoagulantes, mientras que en las trombosis arteriales los antiagregantes plaquetarios cumplen una función importante (Parras y Tuney, 2005, p.10).

Anticoagulantes Parenterales

En la heparina, su principal mecanismo de acción consiste en unirse a la antitrombina III circulante, formando un complejo heparina-antitrombina, se une de una forma irreversible a la trombina. La dosis necesaria depende de muchos factores (edad y peso). Todavía está indicado en patologías como embolismo pulmonar, sobre todo en los primeros días y cuando existe una cierta inestabilidad en trombosis venosa en la cava o iliaca. Su uso debe reservarse en los enfermos con insuficiencia renal, o en pacientes con alto riesgo de hemorragia por traumatismo (Majerus y Tollefsen, 2007, pp.1470-1471).

La administración de heparina debe ser mediante una bomba en una solución salina en bolo de 70U/kg endovenoso; se debe ajustar su dosis en caso de obesidad, y se ajusta según el resultado de controles de laboratorio. La heparina no puede administrarse por vía intramuscular, por su alta capacidad de producir hematomas, por lo cual sus principales vías son venosa o subcutánea. El objetivo del tratamiento es conseguir un tiempo de coagulación 1,5 a 2,5 veces los valores de control de laboratorio (Majerus y Tollefsen, 2007, p.1472).

Las heparinas de bajo peso molecular son aquellas facciones activas de la heparina que contienen toda la capacidad anticoagulante de la misma, pero con la ventaja que tiene menos efectos adversos; esto se debe a que no poseen una actividad anticoagulante intrínseca; en vez de ello se ligan a la antitrombina y aceleran la velocidad con lo cual dan lugar a diversas protestas de coagulación. Entre sus características farmacológicas, se puede mencionar que poseen una biodisponibilidad del 30 al 40% por vía intravenosa, y tienen una semivida de 12 horas. En cuanto la dosificación y el modo de empleo, se debe respetar en cada una de ellas (Majerus y Tollefsen, 2007, p.1473).

Entre las heparinas de bajo peso molecular están fondaparinux, enoxaparina, dalteparina, tinzaparina, ardeparina, nadroparina y reviparina. El fondaparinux se aplica por vía subcutánea, tiene una excreción urinaria con una semivida de 17 horas, su principal uso es como trombo profiláctico en individuos que tienen cirugía de cadera o rodilla u operaciones para tratar fractura de cadera. El idraparinux y el idrabiotaparinux son derivados del **fondaparinux,** tienen indicación médica en aquellos pacientes con embolia pulmonar, o prevención del accidente cerebral en individuos con fibrilación auricular (Majerus y Tollefsen, 2007, p.1474).

Efectos Secundarios y Tóxicos de Anticoagulantes Parenterales

El principal efecto indeseable de estos fármacos es la hemorragia. Con la administración de la heparina intravenosa ocurre entre el 1 al 5% de los pacientes que se tratan con esta; en cambio, la incidencia es un poco menor en enfermos tratados con HBPM. La protamina se utiliza sistemáticamente para revertir el efecto anticoagulante de la heparina después de operación en corazón y otros procedimientos en vasos (Cruz y González, 2008, p.777)

Otra reacción adversa es la trombocitopenia, que se da principalmente por la heparina no fraccionada, con lo cual hay un descenso del recuento de plaquetas menor a 150 000 mililitros; su mecanismo fisiopatológico se debe a que la HNF interviene sobre la función plaquetaria. Se ha

correlacionado con osteoporosis a dosis altas; esto se debe al estímulo de la colagenasa, lo que produce mayor reabsorción ósea. En casos infrecuentes también se ha visto que desarrollen una necrosis dérmica, y se ha relacionado con una reacción antígeno-anticuerpo en el sitio de inyección (Cruz y González, 2008, p.777).

Anticoagulantes Orales o Antivitaminas K

Se administran por vía oral, y cuya acción anticoagulante se explica con la competición con el mecanismo de acción hepática en diversos factores, como II, VII, IX y X por la vitamina K. En la práctica clínica se utilizan dos fármacos: acenocumarol y warfarina sódica. Entre las propiedades farmacológicas de la warfarina, se puede mencionar que tiene una biodisponibilidad completa por vía oral, intravenosa o rectal, su metabolismo principalmente por la enzima CYP2C9, su concentración máxima plasmática es de 3-6 horas y una semivida de 44 horas (Cruz y González, 2008, p.779)

Entre los factores que disminuyen su efecto, se puede decir que la colestiramina compite con este por la unión en el tubo digestivo, en el síndrome nefrótico hay incremento del volumen de distribución y acortamiento de su semivida, medicamentos que favorecen su eliminación metabólica por barbitúricos, carbamazepina o rifampicina, ingestión abundante de alimentos ricos en vitamina K o complementos, mayores niveles de coagulación, como en el embarazo (Cruz y González, 2008, p.779).

El acenocumarol es utilizado en países no anglosajones, y alcanza una vida plasmática máxima en tres horas y una semivida de 24 horas. Las reacciones adversas son prácticamente las mismas que los anticoagulantes parenterales. En un valor de INR superior a 5 hay mayor riesgo de hemorragia cerebral mortal; por tal razón debe haber un control de laboratorio frecuente y exhaustivo. Se pueden observar con menor frecuencia: hipersensibilidad, necrosis dérmica, diarreas o alopecia (Cruz y González, 2008, p. 779).

Las principales indicaciones de anticoagulantes orales son trombosis venosa, en la prevención de recurrencias del tromboembolismo venoso, en la prevención del tromboembolismo en pacientes con válvulas protésicas, o en los pacientes con fibrilación auricular crónica. También se da en la prevención del tromboembolismo en los procedimientos quirúrgicos con riesgo de trombosis moderado o elevado, o como tratamiento coadyuvante de la oclusión de la arteria coronaria (Cruz y González, 2008, p. 779).

Nuevos Anticoagulantes Orales

En el 2015 fueron creados cuatro nuevos fármacos que se aceptaron como alternativas terapéuticas a los antagonistas de vitamina K, ante la necesidad de la alta incidencia de la fibrilación atrial y fenómenos tromboembolismos crecientes en la población geriátrica. Los fármacos antivitamina K tienen riesgos de un rango terapéutico muy estrecho y requieren una estricta vigilancia por International Normalized Ratio (INR). La complicación más temida es la hemorragia intracraneal, representando el 0,2% de riesgo anual; además, se han descrito efectos secundarios en las células blanco, como alopecia y calcificación arterial (Molina et al., 2020, p. e365).

Etexilato de Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán

En el dabigatrán, su mecanismo de acción es desbloquear de manera reversible el sitio activo de la trombina, y su semivida plasmática de 12 a 14 horas. Sus indicaciones son en aquellos pacientes con tromboembolia venosa después de una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, se ha comprobado que es mejor que la warfarina para evitar la enfermedad cerebrovascular, que se produce en individuos con fibrilación auricular. Con respecto s rivaroxabán, apixabán y edoxabán, el sitio de acción de estos fármacos es inhibir el factor Xa en la cascada de coagulación. Estos fármacos son asociados con beneficios, pero también con desventajas respecto al resto de anticoagulantes. (Véase la tabla 6). (Molina et al., 2020, p. e365).

Tabla 6. Principales beneficios y desventajas de los nuevos anticoagulantes orales respecto al resto de anticoagulantes

Beneficios	Desventajas
Ventana terapéutica mayor.	No son seguros en aquellos que requieran terapia de reemplazo renal.
Inicio de acción más rápido.	No utilizarse en pacientes con sangrados significativamente activos y hepatopatías con coagulopatías.
Vida media más corta, en rangos de 7 a 14 horas en personas sin comorbilidades.	No se recomienda utilizarse con otros fármacos anticoagulantes, antiplaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos.
No necesitan monitoreo rutinario de laboratorio.	No se cuenta con un antídoto.
Escasas interacciones medicamentosas o alimentarias.	
Los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) no mostraron inferioridad, en comparación con antagonistas de vitamina K en la prevención y tratamiento de trombosis; por el contrario, en algunas ocasiones fueron superiores.	
Reducción del riesgo de sangrado mayor en un 28% y 50% en sangrados intracraneales, y otros catalogados como fatales.	

Fuente: Elaboración propia, con base en Molina et al. (2020)

Medicamento y Dosificación

La dosis inicial de HNF en pacientes con riesgo hemorrágico moderado es de 80 unidades/Kg, seguida por una infusión continua a 18 unidades/Kg/h, con un objetivo de TTPa de 1,5-2,5 veces el valor-control. Una ventaja de la administración de la heparina es su vida media corta en aquellos pacientes que requieran un abordaje quirúrgico. La HBPM, como se mencionó antes, muestra menor acoplamiento a proteínas plasmáticas y células endoteliales; este fármaco presenta una mayor biodisponibilidad, una concentración sanguínea más predecible y una sobrevida prolongada, en comparación con la HNF (Majerus y Tollefsen 2007, pp. 1479-1480).

En el caso de la warfarina, la dosis habitual de inicio es de 5mg/día; sin embargo, su efecto pleno tarda de cinco a siete días en ser establecido. Su efecto monoterapéutico predispone a ciertos

riesgos como hipercoagulabilidad, aumentando la recidiva de trombosis, por lo que se ocupa anticoagulante parenteral los primeros cinco días, y que la meta de INR esté en el rango de 2-3; por este motivo se ocupa una gran caracterización individual, evaluar la interacción con otros fármacos y las comidas a la hora de su administración (Majerus y Tollefsen, 2007, pp. 1479-1480).

Uso Clínico de los Anticoagulantes

Trombosis Venosa Profunda y Embolismo Pulmonar

En cuanto a la prevención de trombos, existen tres abordajes distintos: la forma clásica se inicia con anticoagulación parenteral (HNF, HBMP, fondaparinux) en transición con monoterapia a warfarina. La segunda abarca un tratamiento parenteral, haciendo transición después de cinco días a un nuevo anticoagulante oral (dabigatrán o edoxabán) y la última en forma de monoterapia, con un anticoagulante oral sin tratamiento parenteral. Cabe mencionar que la forma clásica es la menos utilizada, y que la estrategia de la monoterapia es la más favorable dado su perfil de seguridad, dosificación y ventajas de seguimiento en el tiempo (Molina et al., 2020, p. e365).

Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento ST

En la práctica clínica, el anticoagulante estándar es la HNF. La dosis inicial de fibrinolíticos con un embolo 60 U/Kg hasta 4000 U, seguida de una infusión inicial 12 U/Kg durante 48 horas. En caso de estancia hospitalaria, se prefiere la enoxaparina intravenosa (IV); la dosis debe ser ajustada por edad, peso y aclaramiento de creatinina, seguida de 15 minutos por inyección subcutánea (SC) de hasta ocho días o hasta revascularización. En pacientes tratados con estreptoquinasa, se recomienda fondaparinux con una dosis inicial IV, seguida de una dosis SC a las 24 horas (Molina et al. 2020, p. e365).

Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST

Se ha demostrado que el uso conjunto de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes tiene un mejor efecto que el uso de cualquiera de estos dos últimos por separado. Previo a la intervención percutánea (ICP), se indica heparina a dosis a 60-70 UI/Kg IV en bolo (máximo 5000 UI), seguida de una infusión de 12-15 UI/Kg/h hasta un máximo de 1000 UI/h. En pacientes con uso concomitante de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide) se reduce la dosis a 50-70 UI/Kg. En el caso de la enoxaparina, se indica 1 mg/Kg subcutáneo dos veces al día; sin embargo, está contraindicado en pacientes con una TFG menor a 15 mL/min/1.73m2 (Molina et al., 2020, p. e365).

Fibrilación Atrial (FA)

La complicación más frecuente es el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, por lo cual los anticoagulantes orales (ACO) pueden prevenir la mayoría de los ACV isquémicos a los pacientes con FA. La escala más empleada, para determinar el uso de anticoagulantes orales en pacientes con FA, es la CHA2DS2-VASc, donde una puntuación ≥2 en varones y ≥3 en mujeres indica que son pacientes que se benefician del uso. Los usos de la warfarina y otros antagonistas de la vitamina K (AVK) son ampliamente utilizados en pacientes con FA en todo el mundo. Una de las limitantes de su empleo es el estrecho rango terapéutico de INR (Molina et al., 2020, p. e365).

El Uso de Heparinas o Anticoagulantes Orales, implicaciones actuales en Covid

Se recomienda el uso de los anticoagulantes orales directos para el manejo ambulatorio de pacientes con COVID-19, ya que son factibles y convenientes; se debe tener precaución, debido a las interacciones existentes con varios agentes utilizados para tratar COVID-19. En pacientes hospitalizados se favorece el uso de heparinas, en especial HBPM. La HBPM es conveniente, y

requiere una exposición limitada del personal sanitario a los pacientes con COVID-19 (Hadid et al., 2021, p.6).

Contraindicaciones al tratamiento Anticoagulante

Se pueden encasillar las contraindicaciones a la terapia antitrombótica en dos grandes grupos, las absolutas, en las cuales no se debe anticoagular por el riesgo de hemorragia, y las relativas, que se dan en dependencia de cada paciente; debe realizarse un riesgo-beneficio entre la trombosis y la posibilidad de hemorragia, donde si se opta por la terapia antitrombótica son pacientes que deben ser monitoreados estrictamente (Heras et al., 1999, p. 814). (Véase la tabla 7).

Tabla 7. Contraindicaciones Absolutas y Relativas Anticoagulación

Absolutas	Relativas
Diátesis hemorrágicas congénitas o adquiridas.	Hepatopatía crónica.
Procesos hemorrágicos (ulcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada, etc.).	Ulcus gastroduodenal activo.
Hipertensión arterial severa no controlable.	Hernia de hiato.
Retinopatía hemorrágica.	Esteatorrea.
Aneurisma intracerebral.	Alcoholismo.
Hemorragia intracraneal.	Gestación.
Hepatopatías graves.	Edad avanzada.
Nefropatías graves.	Escaso nivel mental.
	Pericarditis con derrame.
	Alteraciones mentales, especialmente con tendencia al suicidio.

Fuente: Elaboración propia, con base en Heras et al. (1999)

Fármacos y otros factores que pueden interferir con el tratamiento anticoagulante oral

Así mismo, existen diversos fármacos que deben ser tomados en cuenta a la hora de la terapia antitrombótica, pues pueden actuar de distinta manera sobre su posología, al igual que ciertos alimentos que interfieren, de manera que se debe indagar al respecto mediante una adecuada historia clínica al paciente, ya que su presencia va a marcan una diferencia importante entre una

adecuada función al tratamiento de manera positiva o negativa en los pacientes que lo reciben (Heras et al., 1999, p. 814). (Véase la tabla 8).

Tabla 8. Fármacos que aumentan o disminuyen la interacción con los fármacos anticoagulantes

Interacción que aumenta Altamente Probable	Interacción Probable aumente	Interacción que inhibe Altamente Probable	Interacción Probable disminuya
Eritromicina	Ciprofloxacino	Griseofulvina	Dicloxacilina
Fluconazol	Itraconazol	Rifampicina	Coles de brusela
Isoniazida	Tetraciclinas	Nafcilina	
Miconazol	Aspirina	Colestiramina	
Cotrimoxazol	Quinidina	Barbitúricos	
Amiodarona	Simvastatina	Carbamazepina	
Clofibrato	Acetaminofeno	Clordiazepina	
Propafenona	Dextopropoxifeno	Sucralfato	
Propanolol	Hidrato de cloral	Alimentos altos en vitamina K	
Sulfinpirazona	Disulfiram	Alimentación enteral	
Fenilbutazona	Fenitoína	Gran cantidad de aguacate	
Piroxicam	Esteroides Anabólicos		
Alcohol	Fluvicina		
Cimetidina	Tamoxifeno		
Omeprazol			

Fuente: Elaboración propia, con base en Heras et al. (1999)

Además de las interacciones citadas con anterioridad, existen otros fármacos y alimentos que podrían llegar a generar una disfunción de los anticoagulantes, esto en dependencia de su utilización, ya sea si es de manera permanente o temporal, y es importante generar esa diferenciación a la hora de aplicar la terapia. Por otra parte, existen factores que deben tomarse en cuenta a la hora de la escogencia de la terapia antitrombótica oral, como lo es el de las variaciones en el aporte de vitamina K (variaciones dietéticas, diarreas y estreñimiento). (Heras et al., 1999, p.815).

Otros factores son las patologías que pueden influir en la síntesis y catabolismo de los factores vitamina K-dependientes, como lo son la hepatopatía y la insuficiencia cardiaca

congestiva; así mismo, se ha observado que en los estados hipercatabólicos (fiebre o hipertiroidismo) hay un incremento de la actividad antivitamina K, lo que repercute en un notable aumento del efecto anticoagulante (Heras et al., 1999, p. 815).

Manejo Actual de los Pacientes Sar-Cov-2 en Costa Rica

Los síntomas de los pacientes se desarrollan en un intervalo de 1 a 14 días posterior a la infección. La mayoría de los pacientes presentan una clínica que puede ser desde asintomática hasta moderada, sin embargo, un 13,8% desarrollan un cuadro severo que amerita hospitalización y cuidado crítico. Las nuevas olas de contagios con periodos de saturación y la sobrecarga hospitalaria hace indispensable la creación de un documento para guiar al personal de la salud del CEACO (Centro Especializado de Atención de Pacientes con COVID-19) en cuanto al manejo y tratamiento del COVID-19 basados en la literatura internacional y el entorno costarricense (PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, 2021, p.3).

Modalidad de Traslado y Valoración en los Pacientes Covid-19 en Costa Rica

Para el transporte de los pacientes con Sar-Cov-2 positivos se hace una serie de pasos donde el medico tratante debe comunicarse con el centro de gestión y dependiendo los criterios de severidad dados por el historial clínico, laboratorio y gabinete se valora el traslado según bajo que modalidad: Equipo Arte se informa al médico tratante coordinar transporte por medio de ellos hacia el CEACO luego se agrega al chat al médico, Equipo Covis se le da la orden al medico mandar al paciente a otro centro en lo cual se hace un grupo de chat temporal con medico tratante y quien lo recibe, Equipo Prime se informa al medico que equipo ira por el paciente y se hace chat (PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, 2021,p.4).

Una vez definido la modalidad de traslado el equipo médico y de enfermería procederán a preparar el recibimiento y definir el ala de hospitalización y la cama óptima para el paciente. La distribución de las camas en un hospital serán dos salas de atención donde se distribuirá de forma

equitativa según severidad. La complejidad del paciente de manejo de pacientes de cada ala está designada en colores:

- Verde: Requerimientos de Fio2 menor a 40% o sin necesidad de dispositivos de soporte ventilatorio tipo cánula de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva
- Naranja: Necesidad de soporte ventilatorio mediante cánula de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva
- Rojo: Soporte ventilatorio invasivo, soporte ventilatorio no invasivo con alto riesgo de claudicación, hemodinámicamente inestable, soporte inotrópico, necesidad de soporte renal, indicación ECMO
- Lila: Paciente con comorbilidad terminal o paciente paliativo a criterio de médico tratante
- Gris: Aislamiento de contacto o paciente recuperado de Covid-19. (PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, 2021, p.5).

En cuanto al manejo de estudios de laboratorio y gabinete se debe realizar al ingreso de los pacientes Covid-19. Un hemograma completo que contenga dimero D, a nivel renal pruebas de función renal, electrolitos completos, DHL, glicemia, gases arteriales, en la función hepática proteínas totales y fraccionadas, marcadores inflamatorios como PCR, presepsina, ferritina. Otros laboratorios como HIV, HbA1c, tamizaje nasal y axilar por MRSA. En lo que respeta al Gabinete Radiografía de tórax, EKG (en caso que amerite), PEF (asmáticos), POCUS (ULTRASONIDO PULMONAR EN EL PUNTO DE ATENCIÓN). En caso seleccionados PCT, P. coagulación, hemocultivos, fibrinógeno (PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, 2021, p.5).

En el protocolo de hospitalización los pacientes con Sar-Cov-2 se deberá realizar una secuencia de pasos como se detallan a continuación:

1. Ingreso del paciente la identificación del sujeto con sus respetivos datos, se debe generar las ordenes de laboratorio, y radiografías previas a su ingreso, contar con desinfección de equipo (ultrasonido- electrocardiograma) y rotular las muestras
2. Realizar historia clínica y examen físico completo, importante detectar comorbilidades, daño a órgano blanco asociado a esas comorbilidades y su grado de control o compensación previo a ingreso, además pacientes mayores de 65 años debe anotarse el grado de fragilidad ECF
3. Indicaciones a enfermería tales como: vía de alimentación, signos vitales por turno, promover adoptar posición en prono a todo paciente que lo tolere y registrar cambio sufrido en la saturación de oxígenos posterior al cambio de posición, curva febril, oxinoterapia según criterio médico y evaluación signos de alarma y etc.
4. Considerar factores de mal pronósticos convienen ser valorados al ingreso y ante deterioro clínico. La presencia de estos debe considerarse cambios en la estrategia de manejo o paso a salón de mayor complejidad ver tabla-9. (PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, 2021, p.6).

Tabla-9. Factores en relación al paciente y de laboratorio o gabinete asociados a mal pronóstico en COVID-19

Factores en relación con el paciente	Laboratorio y Gabinete
Edad mayor a 60 años	Linfocitos totales menor a 800/mm3
Género Masculino	Relación PMN/Linfocitos mayor o igual a 3.1
IMC mayor a 30	Índice Respiratorio (PaO2/FiO2): menor a 150

Comorbilidades: Inmunosupresión de cualquier tipo, historia de enfermedades autoinmunes, historia de trasplante, HTA o DM no controladas, Neumopatía o Cardiopatía previa, Enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, neoplasia hematológica, neoplasia no hematológica con diagnóstico hace menos de 1 año, ECV previo, demencia.	Presencia de criterios sonográficas de severidad o infiltrados pulmonares en múltiples cuadrantes
Embarazo	Dímero D mayor a 1000 ng/ml
Delirio	Aumento progresivo de la PCR
Incapacidad para pronación	Aumento de la troponina
	Ferritina sérica mayor a 1000 ng/ml
	DHL mayor a 245 UI/L
	Evidencia de Trombosis venosa profunda
	Organomegalias: Hepatomegalia/ esplenomegalias no conocidas o deterioro renal (KDIGO II o III)

Fuente: PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, CEACO, 2021, p.7

ULTRASONIDO PULMONAR EN EL PUNTO DE ATENCIÓN (POCUS)

La ecografía en el punto de atención (point-of-care ultrasonography, POCUS) es una tecnología relativamente nueva que ha evolucionado considerablemente en la última década. Los beneficios del POCUS, especialmente durante la pandemia de COVID-19, incluyen la facilidad de uso, la disponibilidad a pie de cama, la prevención de la transferencia y una potencial transmisión del virus, una desinfección menos complicada y un menor requerimiento de personal y de equipo de protección individual (EPI). La evaluación multiorgánica mediante ecografía a pie de cama puede determinar la extensión de la enfermedad y sugerir un diagnóstico alternativo para la presentación clínica.

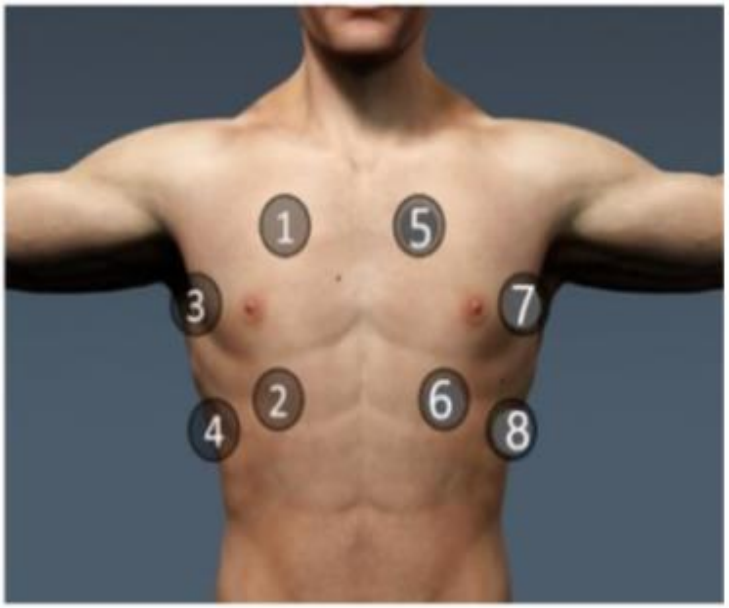
Cuando se considere necesario se realizará US pulmonar, cardiaco, tamaño de hígado/bazo y un screening de trombosis venosa profunda en miembros inferiores. Los hallazgos pulmonares

se pueden clasificar: **enfermedad leve** aparición de líneas B multifocales predominantemente en bases contrastados con zonas sin líneas B. Se asocia a engrosamiento pleural. Correlaciona con aparición de patrón en vidrio esmerilado en TAC tórax, **enfermedad moderada**: aumento de líneas B más allá de las bases, con mayor densidad de estas y con tendencia a confluir. Puede haber pequeñas consolidaciones subpleurales, **enfermedad severa**: Agrega consolidados pulmonares predominantemente basales, aunque pueden ser multilobares (CEACO,2021, p.7)

A fin de unificar criterios de ultrasonido al pie de la cama del paciente, se utilizará la siguiente escala de puntuación de LUSS que asigna un puntaje determinado según el hallazgo y se exploran 8 puntos en el paciente (4 derechos y 4 izquierdos). Ver Imagen-19

Protocolo de Medicamentos Covid-19 en Costa Rica

Imagen-19. Puntos de exploración de LUSS & Puntaje de Ultrasonido según escala utilizada en CEACO

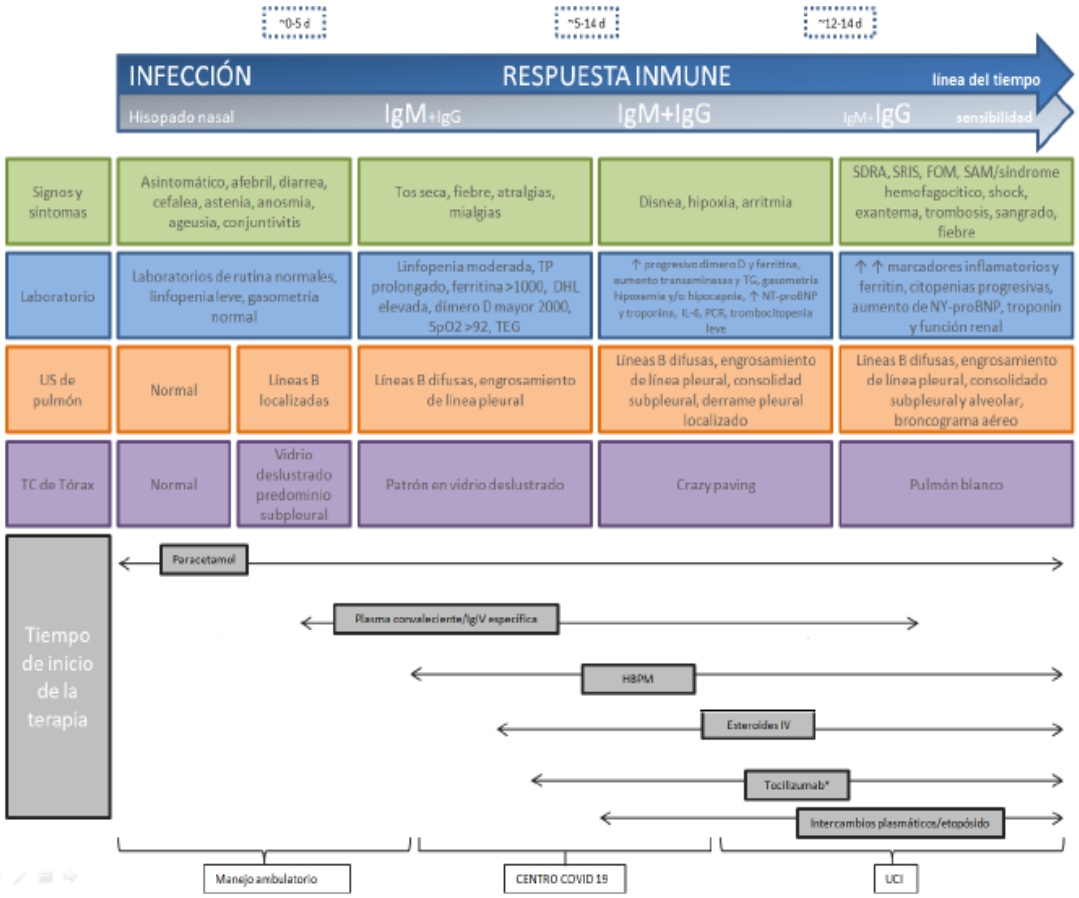


Patrón	Puntaje
Normal	0
Líneas B no coalescente	1
Líneas B coalescente	2
Consolidación Subpleural	3
Consolidación Pleural	4

Fuente: PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, CEACO, 2021, p.8

Al ir comprendiendo mejor la enfermedad por Covid-19 se propuso la utilización de medicamentos en relación entre la clínica y los cambios de laboratorio, aunque hay que indicar que el tratamiento no esta bien establecido. Esto quiere decir que el protocolo está sujeto a cambios según la evidencia clínica actualizada. Entre las indicaciones generales no se deben dejar soluciones de mantenimiento de rutina, tratamiento de patología crónica según guías de cada entidad, desparasitar a todo paciente que vaya a utilizar esteroides sistémicos (PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, 2021, p.p 7-8). Ver imagen-20

Imagen-20.Relación entre la clínica, laboratorios, imágenes, serologías y el tratamiento propuesto para COVID19



Fuente: PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, CEACO, 2021.

En la anterior imagen menciona la utilización de los medicamentos, la administración de corticosteroides se asocia con una reducción de mortalidad a 28 días y menor cantidad de días en

ventilación mecánica también se observa principalmente en pacientes durante la fase inflamatoria de la enfermedad que se encuentran con requerimientos de oxígeno y/o soporte ventilatorio. Se elige la dexametasona por tener mayor evidencia clínica. En primera línea dexametasona 20 mg IV por 5 días luego 10 mg IV por 5 días y como alternativa metilprednisolona, en pacientes con PAFIO2 MAYOR A 200 CON OXÍGENO, PERO SIN SOPORTE VENTILATORIO se utilizará 6 mg IV al día por 10 días (PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, 2021, p.9).

El Tocilizumab ha demostrado beneficio cuando se inicia entre las primeras 24-48 horas del deterioro clínico, conjuntamente con los esteroides se asocia a una reducción de mortalidad, cantidad de días que amerita soporte orgánico y la progresión a ventilación mecánica asistida. Su dosis son 8 mg/kg de peso corporal real (máximo 800 mg) IV dosis única. En la utilización de antipiréticos se prefiere no utilizarse para no enmascarar la curva febril se usará acetaminofén y como segunda línea Metamizol. Se deberán considerar otras terapias como antitusivos, broncodilatadores, profilaxis de Pneumocystis jirovecy y Antiparasitarios (PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, 2021, p.10)

El uso de anticoagulantes se utilizará en todo aquel paciente con sospecha o confirmación de patología aguda que se beneficie de anticoagulación, la incidencia de eventos trombóticos en pacientes COVID19 ronda entre 8-18% en comparación de otras patologías. **La tromboprofilaxis se dará en todo aquel paciente hospitalizado** el uso de Enoxaparina (40 mg SC al día) o heparina no fraccionada (7500 UI cada 12 horas/ 5000 UI cada 8 horas). Se realiza el ajuste de dosis en pacientes con IMC >40 y en pacientes con el uso de heparina no fraccionada en pacientes aclaramientos de creatinina menores a 30 ml/min. (PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, 2021, p.11)

Se podrá **considerar anticoagulación terapéutica para aumentar la probabilidad de sobrevida al egreso hospitalario** con reducción de la necesidad de soporte vital en cuidado intensivo a los pacientes moderados que reúnan los criterios de inclusión ATTACC, ACTIV-4a - REMAP-CAP publicado en NEJM 2021:

- ✓ Paciente moderado, definido en el estudio como: hospitalización por COVID-19 sin necesidad soporte cardiovascular (uso de vasopresores y/o inotrópicos) o soporte ventilatorio tipo cánula de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o ventilación mecánica invasiva
- ✓ Se encuentre entre las primeras 72 horas del ingreso hospitalario por COVID-19 o la confirmación intrahospitalaria de SARS-CoV2

Los pacientes se excluirán el uso de anticoagulantes en aquellos que se espera mejoría con egreso hospitalario en las próximas 72 horas, paciente con alto riesgo de sangrado, recibiendo doble antiagregación plaquetaria, alergia a la heparina o datos de trombocitopenia inducida por heparina, aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado se administra el omeprazol IV-VO en pacientes con COVID 19 crítico. Los trombolíticos están indicados en pacientes con SCACEST y tromboembolismo pulmonar (TEP) del alto riesgo. En los pacientes con ictus se debe realizar tomografía en caso de no contar se procederá a traslado del paciente para abordaje inicial (PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, 2021, p.p 11-12)

CAPÍTULO III.

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Estudio

Existen clasificaciones sobre la metodología de enfoques existentes, en los cuales se encuentran el cualitativo, el cuantitativo y el enfoque mixto; cada una presenta diversas características, en las cuales se emplean distintas metodologías de recolección de datos e información. De esta manera, se logran abordar diferentes puntos de vista investigativos, que ayudan a enfocar la información para darle paso a la generación de hipótesis, análisis estadísticos y mediciones numéricas, o ya sea una combinación de ambos (Hernández et al., 2014, pp.4,7,24).

La presente investigación tiene un enfoque cualitativo, ya que representa un conjunto de procesos de recolección y análisis de datos descriptivos, que son luego analizados y discutidos de manera compleja para realizar un correcto desenlace de toda la información recabada. En otras palabras, este tipo de enfoque investigativo permite obtener una imagen más completa y directa sobre la patología de la COVID-19, sus complicaciones y cuál es su manejo adecuado internacionalmente, para así entender el problema de una forma más globalizada (Hernández et al., 2014, p.2).

Diseño de Estudio

El término “diseño” se refiere al plan o estrategia concebida para obtener la información que se desea, con el fin de responder al planteamiento del problema. Por su parte, el diseño a elegir se encuentra condicionado por el enfoque seleccionado, el problema a investigar, el contexto que rodea a la investigación, los alcances y, sobre todo, a la hipótesis formulada (Hernández et al., 2014, p.128).

Existen dos tipos de investigación: la experimental, la cual se refiere a elegir o realizar una acción y observar las consecuencias, y la no experimental, que observa y analiza los fenómenos tal

como se dan en su contexto natural. Por lo tanto, en la presente investigación el diseño que más se apega es el no experimental, ya que se observan situaciones ya existentes, datos recolectados por investigadores internacionales y nacionales, de quienes no se pudo influir o manipular (Hernández et al., 2014, pp. 152-165).

De esta manera, cabe destacar que las investigaciones no experimentales se subdividen, a su vez, en transeccionales y longitudinales; la primera se centra en analizar cuál es el nivel o estado de una o diversas variables en un momento dado, o bien en cuál es la relación entre un conjunto de variables en un punto en el tiempo, y la segunda recaba datos en diferentes puntos del tiempo, para realizar inferencias acerca de la evolución del problema de investigación o fenómeno, sus causas y sus efectos (Hernández et al., 2014, p. 159)

Se efectuará una revisión bibliográfica, la cual consiste en investigar, analizar y describir las experiencias de los investigadores con respecto a los problemas planteados. Se incluyen artículos que cumplen los siguientes requisitos: artículos acerca del uso de anticoagulantes en los pacientes COVID-19; además, identificar su papel en la disminución de la mortalidad y morbilidad, que se hayan elaborado a nivel nacional e internacional, redactados en español o inglés.

Fuentes de Análisis

En esta investigación se analizaron tesis, revisiones bibliografías y artículos científicos que se habían publicado, y que estaban disponibles en la biblioteca nacional del BINASS, la biblioteca de la Universidad de Costa Rica, la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, donde se tiene acceso a diferentes bases de datos, como Dialnet, Google Académico, PubMed, EBSCO, Journal, SciELO, Elsevier, todo esto para un total de 30 artículos. Se excluyen los artículos publicados antes del 2019 y los que no estén en los idiomas citados.

Sujetos

Pacientes con infección SARS-CoV-2 adultos mayores con un rango de edad de 60 a 85 años, quienes han recibido tratamiento farmacológico con anticoagulación.

Instrumentos

Para la selección y extracción de los 30 artículos se utilizan los siguientes instrumentos, para facilitar su recolección: título del artículo, objetivo, tipo del estudio, población, resultados y conclusiones.

Según Hernández et al. (2014): "Por otro lado, en la indagación cualitativa los instrumentos no son estandarizados, sino que se trabaja con múltiples fuentes de datos, que pueden ser entrevistas, observaciones directas, documentos, material audiovisual, etc." (p. 397). La presente investigación se trabaja por medio de revisión bibliográfica, donde se analizan variables que ya se han comentado con anterioridad.

Se utiliza bibliografía APA 2020, séptima edición, según la "Guía para el formato de citación y estructura para trabajos de investigación", de la Universidad Internacional de Las Américas [UIA] del 2020, en toda su revisión y extensión para evitar problemas a nivel ético y legal, la cual, según el APA Style (2010): "se compone de normas o directrices que señala una editorial para garantizar la presentación clara y consistente de material escrito" (p. 1).

Procedimientos y Recolección de datos

Al iniciar la recolección de los datos, se toman en cuenta las variables elegidas, como lo son la edad entre los 60 y 85 años, el idioma inglés, seleccionando únicamente 30 artículos para su análisis.

Con el debido estudio de los artículos seleccionados se realiza un análisis de estos, para poder darle respuesta a la pregunta planteada, haciendo una comparación descriptiva de los beneficios y riesgos de los fármacos mencionados para lograr, de esta forma, que los interesados

en leer la investigación puedan saber cuál es el fármaco más apto para usarse en un paciente con infección del SARS CoV-2, y darle el manejo óptimo, evitando así complicaciones fatales.

Con el primer objetivo se busca saber las incidencias del sangrado a dosis profilácticas, y evaluar su uso tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario. Además, ver el impacto de la administración de anticoagulantes en pacientes post-alta en la incidencia de trombos.

En el segundo objetivo se determina la mortalidad con el uso de anticoagulantes en pacientes COVID-19, para que, según los artículos buscados, se haga un balance entre los pacientes anticoagulados y los no anticoagulados, demostrando la importancia en el tratamiento de los pacientes SARS-CoV-2, y de esta forma tener bases para obtener argumentos razonables para validar el objetivo.

Para el tercer objetivo se plantea reconocer los riesgos-beneficios de la terapia anticoagulante en los pacientes con SARS-CoV-2, con la finalidad de evaluar el fármaco que presenta menos reacciones adversas para el organismo del paciente con enfermedad Covid-19.

Año	**autores**	**Título de investigación**	**País**	**Resumen**
2020	Thachil, J.	La heparina versátil en COVID-19.	Reino Unido	El estudio tuvo como objetivo discutir y demostrar las propiedades y posibles beneficios de la heparina, y cómo puede generar beneficios en los pacientes infectados por COVID-19.
2020	Testa, S. et al.	Cambio de anticoagulantes orales a	Italia	El objetivo del estudio fue el de las características

		heparina parenteral en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2.		farmacológicas de los anticoagulantes orales (ACOD), las múltiples interacciones farmacológicas debidas al tratamiento de la enfermedad aguda, y la posible necesidad de ventilación mecánica con hospitalización en unidades de cuidados intensivos en pacientes con SARS-CoV-2.
2020	Ayerbe, L. et al.	La asociación entre el tratamiento con heparina y la supervivencia en pacientes con Covid-19.	Londres	Estudio observacional de 2075 pacientes ingresados en 17 hospitales españoles, los cuales se sitúan en las provincias de Barcelona, La Coruña, León, Madrid, Pontevedra y Toledo, cuya mediana de edad fue 67/57 años, todos confirmados por infección del COVID-19 mediante la prueba de reacción de polimerasa. Se comparó la asociación del uso de heparina con la

				mortalidad durante la infección del SARS-CoV-2, y el seguimiento fue entre 5-12 días. Además, se tomaron en cuenta parámetros como la saturación de oxígeno <90% y la temperatura> 37 °C, además de otros tratamientos que recibieran como covariables.
2020	Paranjpe, I. et al.	Asociación de la anticoagulación de la dosis de tratamiento con la supervivencia hospitalaria en pacientes hospitalizados con COVID19.	EE.UU.	Su estudio tuvo como objetivo determinar la eficacia del tratamiento con anticoagulación oral en pacientes infectados por COVID-19; se demostró una disminución en los índices de mortalidad y, además, menor necesidad de ventilación mecánica.
2020	Al-Samkari, H. et al.	COVID-19 y coagulación: manifestaciones hemorrágicas y trombóticas de la	Reino Unido	El método de estudio retrospectivo multicéntrico describe la tasa y la gravedad de las complicaciones hemostáticas y trombóticas de

		infección por SARS-CoV-2.		400 pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital (144 en estado crítico), quienes recibieron principalmente anticoagulación profiláctica en dosis estándar.
2020	Paolisso, P. et al.	Experiencia preliminar con la estrategia de heparina de bajo peso molecular en pacientes con COVID-19.	Italia	El objetivo del estudio fue investigar la asociación entre diferentes dosis de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) y la mortalidad entre los pacientes hospitalizados por COVID-19. Se evidenció una tasa de mortalidad hospitalaria significativamente menor en pacientes tratados con dosis intermedias de HBPM.
2020	Hanif, A. et al.	Complicaciones trombóticas y anticoagulación en la neumonía COVID-19: una experiencia	EE.UU.	El estudio tiene como objetivo estudiar la frecuencia de las complicaciones trombóticas, y el impacto de la anticoagulación en los resultados de los pacientes hospitalizados.

		hospitalaria de la ciudad de Nueva York.		Los pacientes que requieren ventilación mecánica tienen un pronóstico precario, y la anticoagulación terapéutica puede ser valiosa en estos pacientes.
2020	Gavioli, E. M. et al.	Perspectivas actuales de la anticoagulación en pacientes con COVID-19.	EE.UU.	Estudio descriptivo, realizado con base en archivos médicos, específicamente actas médicas en tratamiento de anticoagulación para prevención de tromboembolismo por el COVID-19 en los pacientes, donde se evidencia la experiencia clínica de los autores, además de estipular pautas necesarias a seguir antes de la anticoagulación, como realizar los siguientes exámenes para determinar si dicho tratamiento será necesario y, más importante, seguro.

2020	Hippensteel, J. A. et al.	Heparina como terapia para COVID-19: evidencia actual y posibilidades futuras.	EE.UU.	El objetivo del estudio es proporcionar una descripción general de los datos que respaldan el uso terapéutico de la heparina, tanto no fraccionada como de bajo peso molecular, como anticoagulante para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Se han encontrado múltiples beneficios en la heparina, que pueden ser positivos en los pacientes covid-19.
2020	Nadkarni, G. N. et al.	Anticoagulación, hemorragia, mortalidad y patología en pacientes hospitalizados con COVID-19.	EE.UU.	Estudio observacional descriptivo de 4 389 pacientes con una mediana de edad de 65 años, que muestra una disminución no significativa de la mortalidad en los pacientes intubados que fueron tratados con anticoagulantes profilácticos. Además, se

				evidenció la presencia de enfermedad tromboembólica en las autopsias posteriores a los decesos registrados.
2020	Gozzo, L. et al.	El papel potencial de la heparina en pacientes con COVID-19: más allá del efecto anticoagulante.	Italia	Su estudio tuvo como finalidad dilucidar las proporciones, no solo anticoagulantes de la heparina, sino evidenciar sus propiedades antiinflamatorias, y los resultados que su uso podrían generar en los pacientes infectados por el virus SARS CoV-2.
2020	Schiavone, M. et al.	Anticoagulación oral y resultados clínicos en COVID-19: una experiencia multicéntrica italiana.	Italia	El método de estudio fue de cohorte; se inscribieron pacientes consecutivos con COVID-19 ingresados en cuatro instituciones italianas diferentes, donde se evaluaron las características demográficas, clínicas, de laboratorio y radiológicas basales, así como el tratamiento hospitalario y los

				resultados, donde se concluyó que el resultado primario fue la mortalidad.
2020	Albani, F. et al.	La tromboprofilaxis con enoxaparina se asocia con una menor tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2.	Italia	Este estudio tuvo como objetivo analizar la enoxaparina desde el ámbito hospitalario. Se concluyó que el uso de enoxaparina tuvo bajas tasas de mortalidad en los pacientes, y que además presentaron menor probabilidad de ingresar a unidades de cuidados intensivos.
2020	Shah, A. et al.	Trombótico y hemorrágico complicaciones en pacientes críticos con COVID-19: un estudio observacional multicéntrico.	EE.UU.	Estudio observacional multicéntrico realizado con los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos para adultos en cuatro hospitales terciarios del Reino Unido, entre el 15 de marzo y el 5 de mayo del 2020, con sospecha, o bien confirmados por infección del SARS-CoV-2.

				Su finalidad fue reportar qué porcentaje de pacientes presentaban alguna complicación trombótica de cualquier índole, tras serles suministrado el tratamiento antitrombótico. Los resultados arrojaron datos consistentes: que los pacientes que se encuentran en estado crítico en las unidades de cuidado intensivo tienden a presentar mayores complicaciones trombóticas; esto, a su vez, para una finalidad sugiere que se debe contemplar el riesgo-beneficio del uso de la terapia antitrombótica en ellos.
2020	Ferguson, J. et al.	Anticoagulación terapéutica empírica y mortalidad en pacientes críticamente enfermos	EE.UU.	El objetivo del estudio fue identificar si la anticoagulación terapéutica empírica proporciona un beneficio sobre

		con insuficiencia respiratoria por SARS-CoV-2: un estudio de cohorte retrospectivo.		la profilaxis estándar de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) en pacientes críticamente enfermos con SARS-CoV-2. Los pacientes con ventilación mecánica tuvieron una mediana de supervivencia de 21 días cuando recibieron anticoagulación terapéutica, en comparación con nueve días en aquellos que recibieron atención estándar, incluida la quimioprofilaxis de TVP.
2020	Daviet, F. et al.	Trombocitopenia inducida por heparina en el COVID-19 grave.	Francia	Tiene como objetivo revisar retrospectivamente todos los casos de trombocitopenia inducida por heparina TIH entre pacientes que presentaban síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) COVID-19 en dos unidades de cuidados intensivos en el sur de Francia.

				En conclusión, se da una justificada anticoagulación agresiva en pacientes críticos de Covid-19.
2020	Billett, H. et al.	Anticoagulación en COVID-19: efecto de enoxaparina, heparina y apixabán sobre la mortalidad.	EE.UU.	Estudio de cohorte observacional realizado en forma de simulación a un ensayo clínico, donde se estudiaron 3 625 pacientes positivos por COVID-19, quienes fueron hospitalizados en las primeras 48 horas, además de ser clasificados por su edad, sexo, tasa de filtración glomerular, saturación de oxígeno, requerimiento de ventilación e ingreso a cuidados intensivos. Se comparó la supervivencia del uso asociado de terapia de anticoagulación, y si esta mejora dicha supervivencia en pacientes que presenten una

				mayor gravedad de la enfermedad, con los anticoagulantes utilizados apixabán y enoxaparina. Los datos recopilados muestran que la anticoagulación se asoció con una disminución de la mortalidad en pacientes con COVID-19.
2021	Denas, G. et al.	Reducción de la mortalidad por todas las causas en pacientes con COVID-19, que reciben anticoagulación oral crónica: un estudio de puntaje de propensión basado en la población.	Italia	Estudio observacional multicéntrico, que se basó en la recopilación de datos de pacientes de 65 años o más, quienes necesitaron terapia antitrombótica crónica para el curso de alguna enfermedad subyacente. Los datos analizados posteriormente muestran una diferencia significativa con base en la tasa de mortalidad si se contrae la infección por el virus del SARS-CoV-2, lo que

				demuestra una vez más la importancia de la realización de más estudios, para obtener datos más precisos al respecto.
2020	Musoke, N. et al.	Riesgo de anticoagulación y hemorragia en pacientes con COVID-19.	EE.UU.	Tiene como objetivo analizar la relación entre el grado de dosis de anticoagulante y los eventos hemorrágicos por sitio. Los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante terapéutico mostraron tasas significativamente más altas de sangrado mayor. mientras que, por otro lado, las dosis subterapéuticas de anticoagulación se asociaron con menos sangrado, en comparación con los niveles terapéuticos, pero fue mayor en comparación con aquellos que no recibieron anticoagulación, aunque esto no fue estadísticamente significativo.

2020	Daughety, M. et al.	Coagulopatía asociada a COVID19: tasas de trombosis, hemorragia y mortalidad con un aumento estrategia de dosis de tromboprofilaxis.	EE.UU.	El objetivo del estudio es investigar las tasas de TE, hemorragia y mortalidad en el contexto de una estrategia de tromboprofilaxis de dosis escalonada en pacientes hospitalizados con COVID-19. En la muestra de estudio se identificó a 192 pacientes con COVID-19, ingresados en los tres hospitales del Sistema de Salud de la Universidad de Duke (DUHS). en el periodo comprendido del 26 de marzo al 8 de mayo de 2020.
2020	Miesbach, W., y Makris, M.	COVID-19: coagulopatía, riesgo de la trombosis y la justificación de anticoagulación.	Reino Unido	Estudio donde se identifican las bases fisiopatológicas de la infección por el virus SARSCoV-2, y los factores pronósticos sobre el uso del dímero D para el pronóstico de la presencia de patología coagulativa en los pacientes.

				También se determina el posible aumento en las dosis de heparina de bajo peso molecular, ya que demuestra una mejora en el complejo de coagulación en pacientes graves con riesgos bajos de hemorragias asociadas.
2021	Ni, O. et al.	Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales en el tratamiento de COVID-19.	Rusia	El objetivo del estudio fue comparar la efectividad de los anticoagulantes orales y las heparinas de bajo peso molecular, en la prevención de la embolia pulmonar y su seguridad en términos de ocurrencia de sangrado significativo, así como evaluar la viabilidad económica del uso de anticoagulantes orales en el tratamiento de COVID-19. Se concluyó que los anticoagulantes orales pueden reducir la tasa de incidencia de

				trombos con sangrados mínimos.
2021	Kirkup, C. et al.	Disparidades en la atención médica entre las terapias de anticoagulación para COVID grave -19 pacientes en el multirregistro de VIRUS del sitio.	EE.UU.	Estudio descriptivo y retrospectivo sobre 29 950 pacientes informados por 192 hospitales en 20 países con diagnóstico de COVID-19. Se realizó una comparación de la terapia antitrombótica utilizada con heparina no fraccionada versus la enoxaparina, donde se concluyó que existen diferencias significativas en cuanto a complicaciones adicionales, entre las cuales cursan el choque séptico y la anemia tras el tratamiento.
2021	Russo, V. et al.	Fondaparinux y riesgo de hemorragia en COVID-19: cuestión sin resolver.	Italia	El objetivo del estudio fue la incidencia de hemorragias generales entre los pacientes que recibieron 2,5 mg de fondaparinux al día, en

				comparación con quienes recibieron 40 mg de enoxaparina al día a dosis profilácticas. El potencial hemorrágico del fondaparinux en dosis profilácticas bajas fue algo inesperado, ya que contrasta con el observado en otros entornos médicos y quirúrgicos. Se encontró que reflejaba las dosis (sub) terapéuticas de HBPM en el mismo escenario clínico.
2021	Svet, M. et al.	Impacto de la estrategia tromboprofiláctica sobre el riesgo de sangrado en pacientes internos y ambulatorios con covid-19.	EE.UU.	Revisión de las historias clínicas de 1000 pacientes seleccionados aleatoriamente de una base de datos de 10.000 pacientes con diagnósticos de COVID-19 dentro del sistema de salud de la Universidad de Colorado, a octubre de 2020. Se comparó el sangrado definido

				como mayor (sitio crítico o fatal) y no mayor clínicamente relevante, a través de tres estrategias de anticoagulación: 1) terapéutica, 2) profiláctica, 3) sin anticoagulación.
2021	Lawler, P. et al.	Anticoagulación terapéutica en pacientes no críticamente enfermos con Covid-19.	Canadá	En su estudio se demostró que en pacientes no críticamente enfermos con Covid-19, una estrategia inicial de anticoagulación en dosis terapéutica con heparina aumenta la probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria, con un uso reducido de soporte orgánico.
2021	Tacquard, C. et al.	Impacto de la anticoagulación profiláctica en dosis altas en pacientes críticamente enfermos con neumonía COVID-19.	Francia	Tiene como objetivo el efecto de la anticoagulación profiláctica en dosis altas (ya sea a una dosis intermedia o equivalente a la terapéutica) en pacientes UCI, incluso evaluar el estado de anticoagulación y los eventos trombóticos y hemorrágicos.

				Acerca del efecto de la anticoagulación profiláctica en dosis más altas sobre el control embólico en pacientes críticamente enfermos con COVID-19, los resultados indican que la exposición a dosis más altas se asoció significativamente con un riesgo reducido de trombosis.
2021	Halaby, R. et al.	Riesgo de hemorragia por intensidad de la anticoagulación en pacientes críticos con COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo.	EE.UU.	El objetivo del estudio fue determinar el riesgo hemorrágico con diversas intensidades de anticoagulación en pacientes críticos con COVID-19, en comparación con otras enfermedades virales respiratorias (ORVI). La conclusión dio como resultado la mejora en la sobrevida en los pacientes con dosis profilácticas, comparados con dosis terapéuticas.

2021	Bristogiannis, S. et al.	Tromboprofilaxis en COVID-19. Justificación y consideraciones.	Reino Unido	El objetivo del estudio es la fundamentación de la tromboprofilaxis en COVID-19, haciendo énfasis en la dosificación y en el proceso de toma de decisiones para considerar la anticoagulación. Como conclusiones, destacó que la tromboprofilaxis beneficia sustancialmente los resultados de los pacientes. Sin embargo, se pueden lograr mejoras si se dirigen específicamente a los procesos patógenos subyacentes que sustentan la coagulopatía en SARS-CoV-2.
2021	Parisi, R. et al.	Diferentes regímenes anticoagulantes, mortalidad y hemorragia en pacientes hospitalizados con COVID-19: revisión	Francia	Revisión sistemática y un metaanálisis, para evaluar la asociación de los anticoagulantes y su dosis con la mortalidad hospitalaria por todas las causas, en pacientes

		sistemática y metaanálisis actualizado. Seminarios de trombosis y hemostasia.		con COVID-19. Los artículos se recopilaron hasta el 8 de enero de 2021, mediante la búsqueda en siete bases de datos electrónicas. La metodología se basó en la varianza general en la estimación del efecto para cada estudio y un metaanálisis por separado, según el tipo de pacientes con COVID-19 (pacientes hospitalizados o en la unidad de cuidados intensivos [UCI]), anticoagulantes (principalmente heparina) y regímenes (terapéuticos o profiláctico). Se selecciónó un total de 29 artículos, pero 23 estudios retrospectivos fueron elegibles para metaanálisis cuantitativos.

Categoría de Análisis

La categoría de los análisis que se presentarán será derivada de los objetivos específicos. Esto llevará a resolver la pregunta planteada al principio del estudio; por ende, llevará a reconocer una organización más clara de los métodos recopilados para dar una mejor información en el análisis.

Objetivo específico	**Unidad de análisis**	**Definición conceptual**	**Instrumento**
Identificar la tasa de incidencia de sangrados con el uso de anticoagulantes a dosis profilácticas en pacientes SARS-CoV-2.	Dosis profiláctica	Anticoagulante: Sustancia que se usa para prevenir y tratar los coágulos de sangre en los vasos sanguíneos y el corazón. También se llama diluyente de la sangre. Fuente: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/anticoagulante Profiláctico: prevención de una diseminación de una enfermedad o agente que evita la diseminación	Revisión bibliográfica

		de la enfermedad (Aceñero, 2010, p.1134).	

Objetivo específico	**Unidad de análisis**	**Definición conceptual**	**Instrumento**
Comparar la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 a dosis terapéuticas versus pacientes no coagulados.	Mortalidad	Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada (Real Academia Española).	Revisión bibliográfica

Objetivo específico	**Unidad de análisis**	**Definición conceptual**	**Instrumento**
Establecer el riesgo-beneficio con la administración de anticoagulantes en pacientes con SARS-CoV-2.	Riesgo-beneficio	Riesgo: Contingencia o proximidad de un daño. Beneficio: Bien que se hace o se recibe (Real Academia Española).	Revisión bibliográfica

CAPÍTULO IV.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Objetivo 1: Identificar la tasa de incidencia de sangrados con el uso de anticoagulantes a dosis profilácticas en pacientes SARS-CoV-2

La coagulabilidad por el SARS-CoV-2 tiene una alta mortalidad, por lo cual una adecuada homeostasia sanguínea permite una mayor supervivencia en estos pacientes. La utilización de anticoagulantes en esta patología está en estudio, y estos fármacos podrían demostrar su eficacia en la disminución de trombos sin descuidar las complicaciones de sangrados. En la actualidad, la mayoría de los estudios recomiendan la anticoagulación a dosis profilácticas con una tasa de sangrados mínima.

De acuerdo con Al-Samkari et al. (2020), se realizó la comparación de la tasa de hemorragias entre pacientes críticos versus no críticos, a dosis profilácticas con enoxaparina 40 mg subcutáneo y heparina no fraccionada 5000 unidades. La tasa de hemorragia global para los dos grupos fue del 4,8%. Esto incluyó una tasa del 3,1%, en pacientes no críticamente enfermos y del 7,6% en pacientes críticamente enfermos. Por consiguiente, en este estudio se determinó que las tasas de hemorragia observadas fueron mayores en los pacientes críticos. Sin embargo, el autor de esta publicación sugiere intensificación empírica de la anticoagulación a dosis profilácticas, incluso en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos.

Por otra parte, Daughety et al. (2020) publicaron un estudio llevado a cabo en Carolina de Norte, a 192 pacientes consecutivos con COVID-19, ingresados en los tres hospitales del Sistema de Salud de la Universidad de Duke (DUHS), donde se realizó terapia antitrombótica dirigida a pacientes divididos en tres grupos:

El primer grupo, constituido por los pacientes que presentaran una infección grave por COVID-19, en ellos se decidió utilizar una tromboprofilaxis escalonada con enoxaparina a

0,5mg/kg 2 veces al día o una infusión de heparina titulada a niveles de antifactor Xa 0,3-0,5 U / ml en pacientes con insuficiencia renal.

El segundo grupo fue de pacientes que no presentaban infección grave por COVID-19, donde se les inició terapia antitrombótica con enoxaparina a dosis de 40mg al día, si su peso era de <100 kg, y 60 mg al día si el peso> 100 kg, o bien 5000 U de heparina no fraccionada tres veces al día en pacientes que presentaran insuficiencia renal.

En el tercer grupo se ubicaron pacientes con indicación de dosis terapéutica o con datos de eventos trombóticos (ET) al ingreso hospitalario; en ellos se utilizó enoxaparina a dosis de 1mg/kg dos veces al día, o bien en presencia de insuficiencia renal, infusión de heparina titulada a niveles de antifactor Xa 0,5-0,7 U / ml.

La tasa de sangrados reportó 12 pacientes, de los cuales dos no usaron anticoagulación, tres estaban con profilaxis estándar, dos con profilaxis escalonada y cinco con anticoagulación terapéutica. Se concluyó que un régimen de tromboprofilaxis de dosis escalada para pacientes con dímero D> 2,5 mg / L de UFE y enfermedad crítica se asoció con una tasa del 6,3% de complicaciones hemorrágicas graves. Sigue siendo especulativo si la tromboprofilaxis con dosis escalonadas mejora los resultados en los pacientes con COVID-19. Se justifica una mayor investigación de los riesgos y beneficios de la tromboprofilaxis en el paciente ambulatorio.

La dosis óptima de tromboprofilaxis farmacológica depende de la coexistencia de comorbilidades y del riesgo de hemorragia individual del paciente, así como de la gravedad de la enfermedad, de modo que se realicen ajustes oportunos de la dosis. Aunque la mayoría de los estudios no documenta tasas de sangrados elevados, y que por lo general no están relacionados con la intensidad de anticoagulación, sin embargo, el riesgo de hemorragia de los pacientes debe tenerse en cuenta en las decisiones sobre la tromboprofilaxis.

En una publicación hecha por la Sociedad Española de Reanimación y Terapéutica del Dolor (2021), habla de las pautas dirigidas hacia la utilización de la tromboprofilaxis y de qué manera hacer la intensificación, en los pacientes COVID-19, a nivel hospitalario e ingreso a las unidades de cuidados intensivos (UCI), la utilización de heparina se prefiere en estos entornos, al no haber consenso ni literatura sobre el resto de los anticoagulantes. Además, menciona que la anticoagulación es un proceso hemodinámico; por lo tanto, deberá adaptarse a la evolución del paciente. En general, se pueden establecer las siguientes sugerencias:

- ✓ HBPM a dosis profilácticas: a todos los pacientes, por ejemplo, bemiparina 3500 UI/24h o enoxaparina 40 mg/24 h, SC
- ✓ HBPM a dosis intermedias: el incremento de dosis de profilácticas a intermedias se valora en los pacientes con elevación franca y progresiva de los parámetros de hipercoagulabilidad (sobre todo el DD por encima de dos veces el rango normal) por ejemplo: Bemiparina 5000 UI/24h o Enoxaparina 60 mg/24h, SC
- ✓ Tromboprofilaxis mecánica: se sugiere el empleo de bombas de compresión neumática como adyuvantes a la profilaxis antitrombótica.

En Costa Rica, bajo el Protocolo de Manejo COVID-19 (CEACO), el uso de tromboprofilaxis intrahospitalaria está indicado en todos aquellos pacientes con sospecha o confirmación de patología aguda, que se beneficien con el uso de anticoagulante con enoxaparina (40 mg SC al día) o heparina no fraccionada (7500 UI cada 12 horas/ 5000 UI cada 8 horas). En aquellos pacientes con IMC >40 se utilizarán dosis intermedias de enoxaparina 40 mg SC cada 12 horas, o heparina no fraccionada 7500 UI cada ocho horas. Se preferirá el uso de heparina no fraccionada en pacientes con aclaramientos de creatinina menores a 30 ml/min.

Cabe señalar que en Costa Rica la utilización de anticoagulantes en dosis profiláctica está indicada en el paciente COVID-19; no obstante, no hay pautas en cuanto a la dosificación de los

anticoagulantes, ni tampoco se mencionan terapias alternativas en aquellos pacientes que tienen contraindicación de estos fármacos. Tampoco se estratifican los grupos de riesgo, las comorbilidades asociadas ni la edad, lo cual es diferente en cada paciente.

Dicho lo anterior, el aumento de dosis empírica en los pacientes a dosis profiláctica no se recomienda, ya que se pueden abordar de una manera integral y más segura. Si bien es cierto los pacientes en sala están más estables, se podría permitir el aumento de dosis. Las personas enfermas por COVID-19 grave ingresadas en la UCI son más susceptibles, y el riesgo del sangrado puede empeorar el curso clínico, por lo cual, con un adecuado manejo de perfil del paciente y valorando el escenario, se podría permitir la intensificación de la dosis, siempre y cuando se haga dentro de los parámetros de seguridad.

Según Ni et al (2021) en un estudio en Rusia de tipo farmacoepidemiológico, analizaron la dinámica semanal de consumo de heparina de bajo peso molecular y los anticoagulantes orales. Para evaluar la seguridad del tratamiento, se investigó la incidencia de hemorragia gastrointestinal (HGI) como la complicación hemorrágica más frecuente y potencialmente mortal. El riesgo relativo de hemorragia fue de 0,9. Se determinó que el uso de la anticoagulación profiláctica con terapia antitrombótica oral genera buena respuesta en los pacientes que son afectados por la infección COVID-19, con baja incidencia de sangrados, siendo el lugar principal el sangrado gastrointestinal.

Svet et al. (2021), en una investigación realizada por el sistema de salud de la Universidad de Colorado en octubre de 2020, estimaron la tasa de episodios hemorrágicos en pacientes COVID-19 a dosis terapéutica, profiláctica y no anticoagulados. Se identificó que el sangrado mayor fue más frecuente con la anticoagulación terapéutica. Además, se observó que los pacientes a dosis profiláctica con ACOD presentaron menores tasas de hemorragia en un número considerable de la muestra de estudio, tanto a nivel hospitalario como prehospitalario.

El uso de los anticoagulantes orales (ACO) podría significar un beneficio a los pacientes, ya que puede disminuir la incidencia de trombos a dosis profiláctica con una tasa de sangrado mínimas; además, estos anticoagulantes tienen una vida media más larga, comparados con la heparina. Para los pacientes que están listos para el alta, se preferirían los ACOD para limitar el contacto de los pacientes con los servicios de atención médica, con lo que puede reducir el uso de equipos de protección personal (EPP) y la exposición de los trabajadores de la salud. Otra ventaja de estos fármacos es que no requieren monitorización.

Se ha visto que en los pacientes con fibrilación auricular hay un beneficio neto positivo de la anticoagulación oral en la prevención de ictus y fenómenos embólicos. Esta ventaja terapéutica se vio reflejada en los pacientes con la estratificación del CHA2DS2-VASc ≥ 2. También se observó que estos anticoagulantes mostraron una superioridad ante la warfarina. Es decir, la implementación de la ACOD no es nada nuevo en cuanto a estudios de seguridad y efectividad. En lo que respecta a la patología del COVID-19, se ha asociado una incidencia alta de embolismo, por lo que se justifica su uso de manera ambulatoria.

La utilización de anticoagulantes a dosis profilácticas puede beneficiarse después del egreso hospitalario, con el fin de disminuir su recurrencia de trombos y la rehospitalización de estos pacientes. Bristogiannis et al. (2021) mencionan que los pacientes con infección por COVID-19 pueden tener un mayor riesgo de TEV (30-42 días) después del alta. Con los factores de riesgo clásicos como la edad, la movilidad restringida y las condiciones protrombóticas subyacentes (por ejemplo, malignidad; trombofilia) también se espera que aumente el riesgo de TEV posterior al alta.

Ante estos hechos, se ha propuesto la llamada tromboprofilaxis extendida para pacientes con COVID-19 después del alta hospitalaria, tratando de prevenir complicaciones y disminuir secuelas (al limitar el daño pulmonar por la microtrombosis residual que podría permanecer en

estos pacientes). Algunos autores sugieren por un tiempo entre 7 y 14 días, pero otros proponen extenderlo hasta 35 a 42 días, usando anticoagulantes orales directos (ACOD). En los casos con evento trombótico confirmado, se recomienda un mínimo de tres meses de HBPM a dosis terapéutica.

En otro análisis realizado por Russo et al. (2021), se estudiaron pacientes hospitalizados con COVID-19, se hizo un balance significativo en los episodios hemorrágicos entre los pacientes que tomaban fondaparinux 2,5 mg al día, en comparación con los de enoxaparina 40 o 60 mg al día. La tasa de complicaciones hemorrágicas importantes o clínicamente relevantes fue notablemente mayor, del 4,7%, en los pacientes tratados con fondaparinux que en aquellos con el 0,6% asignados a enoxaparina. Por tanto, se menciona un aumento estadísticamente significativo de las hemorragias generales entre los pacientes que recibieron 2,5 mg de fondaparinux al día, en comparación con los que recibieron 40 mg de enoxaparina al día.

Paolisso et al. (2020), en el estudio realizado por el Hospital Universitario Sant'Orsola Bologna, hicieron una comparación entre los pacientes con COVID-19 tratados con dosis profiláctica estándar de enoxaparina HBPM (enoxaparina subcutánea 40-60 mg al día), o dosis intermedia de enoxaparina HBPM (enoxaparina subcutánea 40-60 mg dos veces al día) durante siete días. Se produjeron dos episodios hemorrágicos importantes (ambos sangrados gastrointestinales) en el grupo de HBPM de profilaxis estándar, y dos (ambos hematomas retroperitoneales) en el grupo de dosis intermedia de HBPM. Por consiguiente, en este estudio se comprobó que la incidencia de sangrados no fue significativamente mayor entre los dos grupos, y también se observó que no hubo hemorragias fatales por el uso de anticoagulantes.

Del mismo modo, Musoke et al. (2020), en un análisis retrospectivo realizado en EE.UU., de un solo centro hospitalario con 355 pacientes adultos diagnosticados con COVID-19, se investigó la relación existente entre el grado de dosis profilácticas de anticoagulantes y los eventos

hemorrágicos desarrollados por sitio. Los pacientes con anticoagulación terapéutica tuvieron tasas significativamente más altas de hemorragia mayor, en comparación con aquellos sin anticoagulación, mientras que las dosis subterapéuticas y las dosis profilácticas no tuvieron diferencias significativas en los resultados de hemorragia mayor, en comparación con los pacientes sin anticoagulación. Se encontró una correlación mayor que la terapia antitrombótica terapéutica genera mayores índices de mortalidad y sangrados, en comparación con la terapia profiláctica; estos resultados abren la posibilidad de un mejor entendimiento sobre el manejo oportuno ante la infección por la COVID-19.

Según Hanif et al. (2020), en un estudio hecho en EE. UU. se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 921 pacientes consecutivos ingresados en el hospital con COVID-19. La finalidad fue observar los porcentajes de mortalidad y si se presentaba diferencia entre tratamientos; por otra parte, se observaron, además, las hemorragias presentadas en cada caso por igual en dependencia al tratamiento. El grupo de pacientes con profilaxis tuvo una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas (1,7%), en comparación con otros grupos.

Entre estos 35 pacientes, 18 requirieron apoyo transfusional, cuatro recibieron agentes de reversión y hubo dos muertes atribuidas a hemorragias. Como dato concluyente, el tratamiento profiláctico en este estudio indica que ciertamente hay un menor índice de sangrado, en comparación con los otros manejos utilizados, lo cual es una ventaja para los médicos tratantes, pues así pueden emplear tratamientos a sabiendas de que los eventos adversos son minoritarios, e incluso que pueden ser abordados sin problemas en caso de presentarse.

La utilización de tromboprofilaxis de manera universal en los pacientes hospitalizados con riesgos no ha sido eficaz en disminuir la presencia de tromboembolismo en aquellos con insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar severa, eventos cerebrovasculares isquémicos, cáncer, infección aguda y enfermedad reumatológica. Por lo tanto, las guías internacionales utilizan

modelos como IMPROVE y PADUA, uno para medición de riesgo trombótico y el otro para el riesgo de sangrado.

Esto quiere decir que todo paciente con enfermedad médica con un puntaje mayor o igual a 4, según PADUA o mayor o igual a 2 según IMPROVE (riesgo tromboembólico) y con puntaje menor a 7 según IMPROVE (riesgo de sangrado), amerita profilaxis farmacológica. Aquellos con riesgo de sangrado, deberán utilizar métodos mecánicos de profilaxis. Estas estrategias podrían ser implementadas en los pacientes COVId-19 para el inicio de anticoagulación a dosis profilácticas (Chaves et al. Revista Médica Sinergia, 2019).

En cuanto al uso de las anticoagulantes parenterales, se aconseja en lugar de los anticoagulantes orales directos, ya que estos no han mostrado impacto en la mortalidad y sí un aumento en el riesgo de sangrado, comparados con las HBPM, en relación con el tromboembolismo venoso. La Sociedad Americana de Hematología (ASH) propone el uso de HBPM, HNF o fondaparinux, en lugar de anticoagulantes no parenterales, como profilaxis farmacológica del tromboembolismo venoso en pacientes agudamente enfermos, e incluso pacientes quirúrgicos (Chaves et al., 2019).

La utilización a nivel hospitalario, a nivel de anticoagulantes orales, ha mostrado ciertos beneficios en ciertos pacientes, por ejemplo, en el caso de apixabán en pacientes con cáncer, pero estos estudios corresponden al contexto ambulatorio. El Instituto Nacional de Salud y Excelencia en el Cuidado (NICE) ha recomendado dabigatrán y rivaroxabán como una opción de tromboprofilaxis en ciertos pacientes, como los que se han sometido a reemplazo total de cadera o de rodilla (Chaves et al., 2019).

Se muestra predilección por las heparinas de bajo peso molecular, o el fondaparinux sobre la heparina no fraccionada, debido a su seguridad. Algunas publicaciones médicas han mostrado, por parte de la HBPM, mayor reducción en embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda

sintomática, sangrado mayor y trombocitopenia inducida por heparina, en comparación con la heparina no fraccionada. Los medicamentos mencionados anteriormente suelen administrarse de forma subcutánea (SC); los principales fármacos utilizados en el contexto hospitalario y las dosis recomendadas se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Principales fármacos utilizados en tromboprofilaxis y sus dosis recomendadas

Fármaco	Dosis en pacientes con riesgo moderado	Dosis en pacientes con riesgo alto
Enoxaparina	20 mg una vez al día SC	40 mg una vez al día SC
Dalteparina	2500 U una vez al día SC	5000 U una vez al día SC
Fondaparinux	2.5 mg una vez al día SC	2.5 mg una vez al día SC
Heparina no fraccionada	5000 U cada 12 horas SC	5000 U cada 8 horas SC

Fuente: Chaves et al. (2019). Tromboprofilaxis en el paciente hospitalizado. Revista Médica Sinergia, 4(7), e230. https://doi.org/10.31434/rms.v4i7.230

La heparina de bajo peso molecular ha sido el pilar de la anticoagulación profiláctica en COVID-19, en vista de su biodisponibilidad predecible y la capacidad de ajustar la dosis en pacientes críticamente enfermos, así como sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Las pautas sugieren el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a menos que CrCl≤ 30 ml / min o exista un alto riesgo de requerir reversión rápida del efecto anticoagulante, cuando en su lugar se puede usar heparina no fraccionada. Otra ventaja de la HPBM sobre la HNF es el tiempo de vida media, ya que el régimen de dosificación de HBPM una vez al día puede ser ventajoso sobre el UFH.

Además de prevenir la TEV, la profilaxis con HBPM puede disminuir la generación de trombina y modificar el curso de la coagulación intravascular diseminada (CID). Bikdeli et al. (2020) explican que es común, en muchos pacientes con enfermedad crítica, que desarrollen CID, incluidos aquellos con COVID-19. No se sabe si COVID-19 tiene características únicas para provocar la activación directa de la coagulación. Los resultados preliminares, aunque con un

número pequeño de eventos y un ajuste limitado, pueden sugerir una respuesta favorable de la profilaxis de HBPM.

Dicho lo anterior, se puede decir que, para la utilización de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados, se debe hacer una adecuada individualización por los métodos anteriormente mencionados. Cabe decir que estos métodos son aplicables para los pacientes con riesgos de trombos y sangrados y en pacientes sin COVID-19, y que actualmente se está estudiando el mecanismo fisiopatológico de SARS-CoV-2, lo que implica que esta estrategia puede ser fútil en estos pacientes.

En cuanto al uso de anticoagulantes parenterales, ha mostrado más beneficio que los anticoagulantes orales, por lo que estos últimos se deberían reservar en pacientes ambulatorios sin ninguna contraindicación (sangrados, alergias o interacción con otros fármacos). La actuación médica de un paciente con riesgo procoagulante a nivel hospitalario se ve con mejores resultados con los anticoagulantes parenterales, a causa de su vía de administración, su tiempo de acción, y también por su seguridad.

Por otro lado, Halaby et al. (2021) documentan la incidencia de hemorragia mayor en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en pacientes COVID-19. Se produjo un episodio de hemorragia importante en el 14,7% de los pacientes de la cohorte COVID-19. Se originaron un total de 94 episodios hemorrágicos en estos 65 pacientes. Se ocasionó una hemorragia de órganos críticos no fatal en el 2.0% de los pacientes con COVID-19 y una hemorragia fatal en el 0.9%. Así pues, dicho lo anterior, en el artículo se concluyó que no se encontró un efecto de la intensidad de la anticoagulación sobre el riesgo de hemorragia, pero hubo un mayor riesgo de hemorragia entre los pacientes con anticoagulación de intensidad terapéutica versus profiláctica estándar en los pacientes UCI.

Ferguson et al. (2020), en un estudio, evaluaron una cohorte retrospectiva de pacientes adultos ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en tres hospitales, entre el 15 de marzo de 2020 y el 8 de mayo de 2020. Los pacientes con anticoagulación en dosis profiláctica tuvieron cuatro episodios de hemorragia clínicamente aparente: tres eventos gastrointestinales y un evento de hemorragia traqueal, pero en los pacientes con ventilación mecánica la mediana de supervivencia fue de 21 días cuando recibieron anticoagulación terapéutica, en comparación con nueve días en aquellos que recibieron atención estándar, incluida la quimioprofilaxis de TVP.

En cuanto a la dosis utilizada en los pacientes del grupo de control, recibieron quimioprofilaxis de TVP en forma de enoxaparina 40 mg por vía subcutánea al día, enoxaparina 30 mg dos veces al día, enoxaparina 0,5 mg / kg dos veces al día, o heparina 5000 unidades por vía subcutánea dos o tres veces al día. Las terapias adyuvantes se administraron a discreción del médico tratante, según las preferencias y la disponibilidad del fármaco. Se puede decir que la incidencia de sangrados en pacientes en UCI, para los pacientes administrados con anticoagulación profiláctica, fue menor a la terapéutica; además, no hubo diferencia en la mortalidad a 28 días entre los pacientes que recibieron anticoagulación y los que no.

Por otra parte, Sha et al. (2020), en un estudio en el Reino Unido, incluyeron un total de 187 pacientes, donde todas las admisiones a la UCI recibieron tromboprofilaxis con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) basada en el peso estándar. Se documentaron hemorragias en 15 de los pacientes tratados con la terapia antitrombótica; además, dicho sangrado se registró en un rango de 6 a 25 días después del ingreso a la unidad de cuidados intensivos, donde entre 9 y 12 pacientes tuvieron una terapia terapéutica, y cuatro de los que presentaron hemorragia fueron tratados con tromboprofilaxis. Ante ellos, este estudio determinó que se debe realizar una oportuna estratificación de riesgos antes de ser implementado, en busca de minimizar su presentación; por otra parte, los porcentajes de hemorragias fueron menores a dosis profilácticas. Se reitera la

necesidad de más ensayos aleatorios para comprender mejor las diferentes estrategias de coagulación.

Así mismo, en un estudio de Tacquard et al. (2021) hecho a todos los pacientes adultos consecutivos ingresados en ocho unidades de cuidados intensivos francesas por neumonía grave por COVID-19, se incluyó a un total de 538 pacientes de la UCI con neumonía COVID-19; de estos 39 pacientes (7,2%) experimentaron un total de 53 complicaciones hemorrágicas en una mediana de nueve días después del ingreso en la UCI. Entre estas complicaciones hemorrágicas, 12 (22,6%) se consideraron graves según la escala Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries. Se encontró que el uso de terapia antitrombótica a dosis profilácticas reduce considerablemente el riesgo de presentar tromboembolismo sin aumentar el riesgo significativo de sangrados, y ciertamente no existe una manera definitiva de limitar la presencia de sangrados.

La Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) son sectores de un hospital donde se trata a los pacientes con enfermedades que amenazan la vida. Estos pacientes necesitan tratamientos adecuados, monitoreo y soporte constante. La enfermedad tromboembólica venosa aumenta de manera significativa la morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedades graves. En la UTI, la ausencia de tromboprofilaxis contribuye a una incidencia del 13 al 31% de cuadros sintomáticos o asintomáticos de trombosis venosa profunda (TVP) en el enfermo en estado crítico.

La anticoagulación a dosis profiláctica es un proceso de atención clínica de importancia fundamental en las instituciones de salud para prevenir eventos tromboembólicos venosos (ETV), a través de estrategias que permitan su adherencia en las unidades hospitalarias. La indicación de tromboprofilaxis es una decisión clínica apoyada en el número y tipo de factores de riesgo de trombosis y la evaluación del riesgo de sangrado (Guía de práctica clínica para la tromboprofilaxis en la Unidad de Terapia Intensiva, 2011).

La presencia o ausencia de factores de riesgo debe ser considerada para la toma de decisiones clínicas sobre el uso de tromboprofilaxis. Los factores de riesgo se agrupan en las siguientes categorías: factores de riesgo individual, factores de riesgo relacionados con una enfermedad médica aguda, y factores de riesgo relacionados con una lesión o intervención quirúrgica. Dependiendo de la severidad, los factores de riesgo asociados a una lesión, un procedimiento quirúrgico o una enfermedad médica aguda, ejercen una influencia en relación con su duración (Guía de práctica clínica para la tromboprofilaxis en la Unidad de Terapia Intensiva, 2011).

El modelo predictivo de Wells es sencillo y de fácil aplicación, que permite la estratificación de riesgo tromboembólico en los pacientes UTI. Los valores del dímero D no se recomiendan como método escrutinio, ya que de este pueden derivarse otras enfermedades como el cáncer, los procesos infecciosos, la inflamación, la necrosis y otras alteraciones presentes en los pacientes que ingresan a UTI. Al enfatizar lo anterior, en pacientes con Covid-19 con dímero D elevado no debe ser un parámetro fiable para determinar la dosis de los anticoagulantes (Guía de práctica clínica para la tromboprofilaxis en la Unidad de Terapia Intensiva, 2011).

Dicho lo anterior, la utilización de la tromboprofilaxis en la UTI o UCI depende de la estratificación del propio paciente, usando escalas de estratificación o la tromboelastografía, que podrían ser métodos que pueden ser estudiados para el cambio de dosis profilácticas a terapéuticas. En pacientes sin COVID-19, la tromboprofilaxis en UTI ha sido ampliamente utilizada, ya que permite la prevención de Evento Tromboembólico Venoso (ETV) y la Embolia Pulmonar (EP), por lo cual tiene un rol en estos pacientes sin exceder la dosis, porque estos pacientes son más propensos al sangrado. La condición subyacente de los pacientes COVID-19 se debe individualizar si se utiliza la anticoagulación profiláctica o terapéutica, evaluando riesgo y beneficios. Hasta que

no haya más estudios preliminares del SARS-CoV-2 en las UCI o UTI, no se podrá tomar una decisión en la utilización de la dosis de anticoagulantes.

Objetivo 2: Comparar la mortalidad en pacientes COVID-19 en el uso de anticoagulantes a dosis terapéuticas versus pacientes no coagulados

Tras la inesperada pandemia por el virus SARS CoV-2, se inició una investigación sobre el uso de varios medicamentos, entre ellos los anticoagulantes para el manejo del cuadro grave de la COVID-19, ya que estos son los que presentan mayores índices de mortalidad. Las pautas terapéuticas deben ser elegidas con base en cada paciente, tomando en cuenta el riesgo-beneficio y la disminución de la mortalidad.

Según Denas et al. (2021) hicieron un estudio para analizar si existía diferencia en los índices de mortalidad en pacientes con terapia anticoagulante oral versus los no coagulados, y los datos mostraron que las tasas de mortalidad por todas las causas fueron menores en la población que recibió la terapia anticoagulante versus los pacientes no coagulados.

De acuerdo con Nadkarni et al. (2020), en su estudio se realizó la comparación de cuál terapia anticoagulante presentaba menor índice de mortalidad con respeto a otras terapias. Los agentes empleados fueron anticoagulantes orales directos (ACOD) y la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM). Los autores concluyen que se encuentra una disminución en los índices de mortalidad en los pacientes que utilizaron la terapia anticoagulante versus los pacientes con ningún anticoagulante (AC). Se encontró que los ACOD podrían estar relacionados con mejores resultados que la HBPM; sin embargo, deben llevarse a cabo más comparaciones para evidenciar esta teoría.

Por otra parte, Billet et al. (2020) realizaron un estudio a 3 625 pacientes positivos por COVID-19, para analizar cuál opción terapéutica presentó menores índices de mortalidad. Los autores encontraron que la anticoagulación terapéutica muestra reducción de la mortalidad, en

comparación con los pacientes no coagulados. Así mismo, se observó que la anticoagulación terapéutica no ofrece mayores beneficios sobre la mortalidad versus anticoagulación profiláctica.

Según Hanif et al. (2020), analizaron pacientes divididos por grupos terapéuticos; del primer grupo fueron aquellos pacientes que tuvieron anticoagulación terapéutica antes de la hospitalización, con fármacos que incluyeron ACOD y warfarina; el siguiente grupo los que tuvieron AC durante el ingreso con ACOD, HBPM y Heparina No Fraccionada (HNF), los que recibieron terapia profiláctica, y por último los que no recibieron ningún AC. Se demostró que los pacientes con anticoagulación terapéutica tuvieron mayores índices de mortalidad, en comparación con la terapia con dosis profiláctica; sin embargo, este índice de mortalidad se invirtió en los pacientes que requirieron ventilación mecánica, mostrándose así mejores resultados sobre la mortalidad con la anticoagulación terapéutica.

Por otra parte, en referencia también a la anticoagulación oral, Schiavone et al. (2021) determinaron que el uso de los anticoagulantes orales (ACOD) fue ineficaz para reducir la tasa de mortalidad frente a los pacientes no anticoagulados. En este estudio se vio que la heparina resultó ser un tratamiento útil cuando la enfermedad pulmonar era lo suficientemente grave. Además, el uso posterior de heparina durante la estancia hospitalaria pareció estar asociado con una mayor supervivencia en los pacientes.

Los estudios anteriores realizados por Denas et al. (2021) y Nadkarni et al. (2020), muestran similitudes en sus resultados; ellos hacen referencia a que la anticoagulación oral puede presentar indicios positivos sobre los índices de mortalidad en los pacientes afectados por la COVID-19. Sin embargo, con referencia a la anticoagulación oral, se presenta aún mucho camino por recorrer.

Por su parte, en el mismo análisis de la terapia con anticoagulación oral, los estudios realizados por Billet et al. (2020) y Hanif et al**.** (2020) coincidieron en que la terapia con anticoagulación profiláctica presenta mejores resultados sobre los índices de mortalidad que la

terapia a dosis terapéutica, mostrando así la necesidad de hacer más estudios que muestren datos precisos sobre cuál de las dos opciones sería la más adecuada para la sobrevivencia de los pacientes.

En contraste con los anteriores estudios realizados por Denas et al.(2021), Nakardi et al. (2020), Billett et al. (2020) y Hanif et al**.** (2020), el estudio hecho por Schiavone et al. (2021) demostró que no existe ninguna disminución en la mortalidad en los pacientes que fueron tratados con terapia oral, en comparación con los que no recibieron ninguna terapia.

Estas conclusiones solo demuestran que no existe una verdadera certeza sobre la anticoagulación oral a dosis terapéuticas en los pacientes COVID-19; no se cuenta en realidad con suficiente investigación que demuestre la real efectividad y muestre una desventaja directa sobre el paciente, esto debido a que no debería serle administrada esta opción terapéutica a ninguna persona que necesite una opción segura y eficaz, para poder sobrellevar la infección, sin presentar un mayor riesgo de mortalidad.

Por otra parte, esta opción terapéutica no es viable desde el punto de vista del ingreso hospitalario, debido a que estos fármacos poseen interacciones establecidas con los fármacos antivirales que son empleados en los pacientes. Por otra parte, la mayoría de los pacientes que presentan una enfermedad grave, se encuentran bajo un coma inducido, que les imposibilita su vía de administración.

Además, en un estudio realizado en Cremona por Testa et al. (2020), se documentó, en pacientes con anticoagulación oral y terapia antiviral, un incremento de los niveles plasmáticos de ACOD; esto solo demuestra una vez más la necesidad de hacer más estudios en relación con este enfoque de terapia, debido a la posibilidad de incrementar el riesgo de sangrados en los pacientes.

En Costa Rica no se cuenta con datos ni registros del uso de esta opción terapéutica en los pacientes COVID-19. El Protocolo de manejo de COVID-19 (CEACO) hace alusión solo al uso de las heparinas, en dependencia de los niveles presentados en el dímero D en cada paciente. Por otra

parte, un estudio realizado en el país por el Hospital Clínica Bíblica en el año 2015, indica cuáles son los fármacos orales con los que se cuenta en el país. (Véase la tabla 11).

Tabla 11. Anticoagulantes orales disponibles en Costa Rica y sus principales características

Característica	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxabán
Blanco de acción	Factores Vitamina K dependientes	Factor IIa (Trombina)	Factor Xa
Biodisponibilidad	100%	3-7%	80%
Tiempo máximo concentraciones	4-5 días	1-2 h	2-3 h
Vida media	40 h	8-17 h	5-9 h
Eliminación renal	No aplica	80%	33%
Interacciones	CYP 2C9/ 1A2/ 3A4	Glicoproteína-P	CYP 3A4 / Glicoproteína-P
Monitorización	TP , INR	Ninguno validado	Ninguno validado
Antídoto	Vitamina K	Ninguno validado	Ninguno validado
Indicaciones aprobadas	Prevención de tromboembolismo venoso(TEV) y tratamiento o complicaciones tromboembólicas asociadas con FA y prevención secundariapostinfarto agudo del miocardio	Prevención de tromboembolismo venoso postquirúrgico(cirugía de cadera o rodilla) , prevención de embolismo sistémico y accidente cerebrovascular (ACV) enpacientes con FA	Prevención de TEV postquirúrgico en cirugías de cadera o rodilla, prevención de embolismo sistémico y ACV en pacientescon FA, tratamiento para TVP aguda y prevención de recurrencias de tromboembolismo venoso

Fuente: Acta Médica Costarricense (2015)

Si bien el estudio realizado por el hospital anteriormente citado no tiene ninguna relación en cuanto al COVID 19, o bien su enfoque de tratamiento se basa en dosis de anticoagulación

profiláctica posteriores a algún procedimiento quirúrgico, sirve para hacer un análisis de los anticoagulantes disponibles a nivel nacional, reconocer sus características y sus limitaciones.

Los anticoagulantes orales, como el dabigatrán y el rivaroxabán, han ido ganando espacio en su escogencia de terapia sobre la warfarina, debido a que no se ven afectados por diversos tipos de alimentos, y menores índices de interacciones con otros medicamentos, por otra parte, poseen gran desventaja de no contar con antídotos. Es importante reconocer las ventajas y desventajas en estos fármacos, por si acaso en algún momento esta opción de terapia llega a ser aplicada en los pacientes COVID-19.

De igual manera, un estudio realizado por Kirkup et al. (2021) donde investigaron a 29 960 pacientes que utilizaron terapia de anticoagulación, divididos en tres categorías de medicamentos anticoagulantes: heparina no fraccionada, enoxaparina y otros tipos de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM), en conclusión, observaron los resultados de mortalidad en los que la enoxaparina presentó menores índices de mortalidad, en comparación con las otras terapias aplicadas.

En el mismo contexto, Albani et al. (2020) realizaron un estudio para analizar si el tratamiento con enoxaparina en pacientes hospitalizados por COVID-19 para ver si presentaban una tasa de mortalidad menor asociada a la terapia anticoagulante, se incluyeron en la cohorte de enoxaparina pacientes que al menos hubieran recibido una vez la terapia durante la hospitalización versus pacientes que no recibieron terapia anticoagulante en ningún momento. Estos autores encontraron que existió una disminución significativa en la mortalidad en aquellos pacientes a quienes se les aplicó la enoxaparina.

Así mismo, según Lawler et al. (2021), realizaron un estudio para evaluar la eficacia de la terapia anticoagulante en dosis terapéutica con heparina a pacientes que no se encontraban en un estado crítico de la enfermedad por COVID-19 versus pacientes con tromboprofilaxis normal. Se

concluyó que los pacientes sometidos a dosis terapéuticas mostraron menores índices de mortalidad, y que además tuvieron una reducción en la necesitad de terapia de soporte de órganos respiratorios o cardiovasculares.

Los autores Kirkup et al. (2021) Albani et al. (2020) y Lawler et al. (2021) obtuvieron resultados similares sobre el uso de dosis terapéuticas y su disminución en los índices de mortalidad. La enoxaparina que fue empleada es un tipo de heparina de bajo peso molecular que posee ventajas en su administración debido a su farmacocinética, ya presenta una mejor biodisponibilidad subcutánea, lo que reduce el tiempo de administración, en comparación con la heparina no fraccionada, además de contar con una mayor vida media; por ende, su dosis de aplicación sería menor entre dosis, esto beneficia al personal médico; además, es un tratamiento versátil, porque puede ser usado posteriormente del egreso hospitalario en tratamientos domiciliarios, y esto directamente beneficia tanto al paciente como al centro médico (Brunton et al., 2011).

Por otra parte, Lawler et al. (2021) describen que el uso de esta terapia, además de reducir significativamente los índices de mortalidad, se asoció a menor estancia hospitalaria; esta ventaja asociada representaría una diferencia importante en los servicios de salud y su reducción de gastos.

En un estudio realizado por el Observatorio del Desarrollo de la Universidad de Costa Rica (OdD-UCR) y presentado por el periódico digital Monumental, estimó que cada paciente internado en Cuidados Intensivos por Covid-19 durante el presente año le cuesta al país en promedio $46 mil, es decir, alrededor de ¢29 millones. (Muñoz (12 de agosto de 2021). UCR calcula que cada paciente internado en UCI este año le cuesta al país ¢29 millones).

En el mismo contexto, Thachil (2020) analizó, en revisiones bibliográficas que mostraron una disminución en la mortalidad en pacientes con enfermedad grave por COVID-19, a los cuales se les indicó HBPM a dosis altas después de tener un fallo en la tromboprofilaxis, se encontró la

disminución de mortalidad en pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) durante los primeros siete días del ingreso hospitalario. Además, indican las claras ventajas de este fármaco sobre la infección del COVID-19, donde se denota que la HBPM posee propiedades antiinflamatorias.

Así mismo, Ayerbe et al. (2020) mencionan que la heparina se asoció con una menor mortalidad, además, con el beneficio de que es fácil de administrar su uso en pacientes ambulatorios, para prevenir ingresos o reducir los riesgos trombóticos implicados por la coagulopatía por COVID-19.

Por otra parte, según Paranjpe et al. (2020), concuerdan en sus resultados; ellos determinaron en su estudio una disminución de la mortalidad hospitalaria, los pacientes tratados con anticoagulación presentaron una mediana de supervivencia de 21 días, en comparación con los pacientes que no recibieron ninguna dosis de anticoagulante.

Las heparinas representan en la actualidad una base concreta en el tratamiento por la COVID-19, no solo debido a su claro efecto sobre la coagulación, sino a sus efectos antiinflamatorios. En un estudio realizado por Gozzo et al. (2020), ellos describen que la heparina posee actividad antiinflamatoria, inmunomoduladora, antiviral y anticomplemento, que puede ofrecer beneficios más allá de la anticoagulación.

Dadas las descripciones sobre diversas interacciones ocurridas en la utilización de otras opciones terapéuticas ante el COVID-19, como por ejemplo la anticoagulación oral e intervención con la terapia antiviral, demuestran una vez más las ventajas de las HBPM. Por otra parte, es un fármaco disponible en la mayoría de los servicios de salud, en Costa Rica está disponible, y es parte del algoritmo de tratamiento brindado por la Caja Costarricense del Seguro Social para seguridad de los pacientes.

Si bien los pacientes son tratados con tromboprofilaxis, se han demostrado eventos trombóticos, aun con el aumento de las dosis propuestas en algunos estudios, como por ejemplo el realizado por Daughety et al. (2020). Este fallo del tratamiento hace que autores como Gavioli et al. (2020) propongan que los pacientes de alto riesgo que presentan un bajo riesgo de sangrado sean tratados con dosis terapéuticas de anticoagulación basadas en el peso, incluso con la falta de evidencia aleatorizada debido al alto riesgo de complicaciones trombóticas.

El régimen terapéutico propuesto por Gavioli et al. (2020) describe que los pacientes de alto riesgo, quienes presenten deterioro respiratorio, deben ser considerados para la AC terapéutica completa; también han indicado que los pacientes menores de 50 años pueden tener un mayor riesgo de trombosis arterial; en estos pacientes sí existe un riesgo bajo de hemorragia. También se les puede implementar AC terapéutica completa, independientemente de sus niveles de dímero D. Así mismo, los pacientes que ingresan en la UCI con una puntuación de dímero D de .500 ng / ml deben recibir una dosis terapéutica de enoxaparina de 1 mg / kg subcutánea cada 12 h, y ajustarse si es necesario, o cambiar a un goteo de heparina intravenosa.

Objetivo 3: Establecer el riesgo-beneficio con la administración de AC en pacientes COVID-19

La pandemia producida por el virus SARS-CoV-2 se presentó de una manera tan rápida, que los servicios de salud tuvieron que ir socavando las grandes dudas sobre cuál era el manejo más adecuado para mitigar la cantidad de muertes que se fueron desarrollando. Los médicos se vieron envueltos en grandes encrucijadas sobre los pros y los contras de la anticoagulación. Conforme se fue investigando la fisiopatología y todo lo que esta presentaba en los sistemas, se fueron manejando más datos, los cuales iban acreditando que la anticoagulación presentaba más beneficios que riesgos.

Según Gavioli et al. (2020), la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) parece estar asociada con un mejor pronóstico en pacientes con COVID-19, en comparación con otro tratamiento anticoagulante. Este éxito del tratamiento en COVID-19 puede deberse a las heparinas por su papel en la reducción de signos de inflamación. La heparina inhibe la inflamación, no solo por su actividad anticoagulante, sino también por inhibir la activación de los neutrófilos, evitando la expresión de mediadores inflamatorios en el endotelio vascular, e inhiben la proliferación de células de músculo liso vascular.

Por otro lado, Miesbach y Makris (2020), analizan acerca del efecto antiinflamatorio de HBPM en pacientes con COVID-19 con niveles más bajos de IL-6 y niveles más altos de linfocitos, en comparación con los pacientes con COVID-19 no tratados con HBPM, mientras que los cambios en otros factores inflamatorios no fueron estadísticamente significativos. Además, los niveles inicialmente elevados de dímero-D, los productos de degradación del dímero y del fibrinógeno disminuyeron significativamente después del tratamiento con HBPM, lo que indica una mejora en el estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con COVID-19. El beneficio clínico de la HBPM puede deberse a su efecto sobre la inhibición de la liberación de IL-6, junto con el aumento de linfocitos, que pueden retrasar o bloquear la tormenta de citocinas inflamatorias.

En relación con los efectos secundarios probables con el uso de las heparinas, la literatura describe la hemorragia como la más frecuente, está en desventaja relacionada directamente con las dosis proporcionadas a los pacientes a mayor dosis, ya sea en tromboprofilaxis o dosis terapéuticas, donde existe mayor riesgo de sangrado; además, puede deberse también a interacciones con otros fármacos que afecten la hemostasia, como antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos (Harrison, 2012).

Otro efecto adverso es la trombocitopenia inducida por la heparina (HIT), que es un proceso mediado por anticuerpos desencadenado por anticuerpos dirigidos contra neoantígenos en PF4, los

cuales quedan expuestos cuando la heparina se une a esta proteína. Esta trombocitopenia ocurre en un promedio habitual de cinco a 14 días posteriores al uso de la heparina, con la salvedad de que puede presentarse incluso en los últimos tres meses post-aplicación de la terapia. (Harrison, 2012).

Por otra parte, las dosis terapéuticas de heparina a menudo producen una elevación moderada de las concentraciones séricas de las transaminasas hepáticas, sin presentar un incremento concomitante de la concentración de bilirrubina. Estas concentraciones de transaminasa son normalizadas una vez retirado el fármaco; finalmente, y en menor proporción, se puede presentar osteoporosis, pero con una terapia que tenga más de un mes de aplicación. (Harrison, 2012)

De igual forma, con las HBPM la complicación más encontrada es la hemorragia. Los estudios indican que el riesgo de hemorragia importante es menor con las HBPM que con la heparina no fraccionada, tiene mayor probabilidad de darse de la misma forma con otras terapias que impliquen antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos (Harrison, 2012).

En cuanto a la trombocitopenia, su riesgo es cinco veces menor que con la heparina, esto debido a que la HBPM se une con menos avidez a las plaquetas, y produce menos liberación de PF4. La HBPM tiene menos probabilidades de desencadenar cambios en la configuración de PF4 que detonen la formación de anticuerpos de trombocitopenia desencadenada por la heparina. Finalmente, la osteoporosis se presenta también en menores proporciones que con la heparina; por tanto, para el tratamiento prolongado, la HBPM es una mejor opción que la heparina, debido al menor riesgo de osteoporosis y de trombocitopenia inducida por heparina (Harrison, 2012).

El fondaparinux tiene una biodisponibilidad completa tras la inyección subcutánea. Al no unirse a células endoteliales o proteínas plasmáticas, el aclaramiento de fondaparinux es independiente de la dosis, y su semivida plasmática es de 17 h. Este fármaco se administra por vía subcutánea una vez al día. Dado que es depurado sin cambio a través de los riñones, está

contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <30 ml/min, y debe utilizarse con precaución (Harrison, 2012).

En cuanto a sus efectos secundarios, no produce trombocitopenia provocada por la heparina, en virtud de que no se une a PF4. En contraste con la HBPM, no manifiesta reactividad cruzada con los anticuerpos de HIT. En consecuencia, al parecer es eficaz para tratar a los pacientes con trombocitopenia provocada por heparina, si bien no se cuenta con ensayos clínicos a gran escala que respalden su uso. Así mismo, el efecto secundario del fondaparinux es la hemorragia, y presenta la desventaja de que no cuenta con un antídoto para el fármaco (Harrison, 2012).

Las heparinas parecen estar asociadas con un mejor pronóstico en pacientes con COVID-19, en comparación con otro tratamiento anticoagulante, debido a sus propiedades anticoagulantes, antiinflamatorios y ahora con evidencia de funciones antivirales, como lo afirman Hippensteel et al. (2020). La poca interacción con otros fármacos, su seguridad y su reversibilidad con la administración de un antídoto hacen que este medicamento sea de elección a nivel intrahospitalario. Sin embargo, existe un riesgo potencial, como es la Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH), por lo que es importante la monitorización en estos pacientes y seguimiento en aquellos con plaquetas disminuidas.

Daviet et al. (2020), en un estudio que se realizó al sur de Francia, revisaron todos los casos de HIT en dos unidades de cuidados intensivos. Todos los pacientes tenían objetivos curativos de anticoagulación. La duración de la exposición a la heparina antes del diagnóstico de TIH fue> 10 días para seis pacientes. Cinco pacientes experimentaron al menos un episodio tromboembólico clínico grave. Todos los recuentos de plaquetas volvieron a los valores normales después de que se cambió la terapia de anticoagulación.

Para controlar la trombocitopenia, se deben exigir análisis de laboratorio a diario para garantizar un recuento de plaquetas superior a 50.000, y los pacientes deben ser observados de

cerca para detectar signos y síntomas de sangrado. La trombocitopenia es común en pacientes con COVID-19, pacientes que exhibiendo plaquetas menos de 100.000, el 57.1% no sobrevivieron. Además, los hallazgos de trombocitopenia se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19 (Gavioli et al., 2020)

Aunque la trombocitopenia es frecuente en pacientes críticos, la incidencia de TIH representa un 8% en los pacientes de cuidados intensivos en el estudio; no obstante, se destaca que la aparición de TIH es relativamente rara. Se ha visto que la obesidad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar TIH. Los niveles de plaquetas volvieron a la normalidad después de administrarse anticoagulantes como danaparoid o argatroban (Daviet et al., 2020).

De acuerdo con Testa et al. (2020), el desarrollo de la infección por COVID-19 en pacientes anticoagulados, y especialmente su ingreso en unidades de cuidados intensivos con síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), los expone a problemas específicos relacionados con su terapia, además de los asociados a la infección viral aguda. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) se administran actualmente a dosis fijas sin control de laboratorio de rutina, incluso si se ha demostrado una alta variabilidad interindividual.

El uso ACOD hace que interaccione con varias clases de fármacos como: antivirales, rifampicina, fungistáticos y algunos agentes antineoplásicos. Esto se debe a que interactúan con las vías metabólicas basadas en la glicoproteína P y / o el citocromo P450 (CYP), de tal forma que modifican el perfil farmacodinámico y farmacocinético del anticoagulante oral, y provocan una disminución o un aumento notable de su acción anticoagulante (Testa et al., 2020).

Las múltiples interacciones fármaco-fármaco (antivirales, antibióticos, antihipertensivos, broncodilatadores e inmunosupresores), además de las alteraciones metabólicas inducidas por la enfermedad aguda, pueden provocar un efecto anticoagulante ACO impredecible e inestable, exponiendo a los pacientes al riesgo de hemorragia incontrolada o complicaciones trombóticas.

Debido a que las mediciones no están comúnmente disponibles todavía en muchos hospitales, y que las condiciones clínicas de los pacientes con Covid-19 con infección respiratoria aguda pueden deteriorarse rápidamente en un período corto de tiempo, no se hace factible su uso.

Al igual que otros antagonistas de la vitamina K, la warfarina interviene en la síntesis de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K, que incluyen protrombina (factor II) y factores VII, IX y X. La síntesis de proteínas anticoagulantes dependientes de la vitamina K, las proteínas C y S, también es reducida por los antagonistas de la referida vitamina (Harrison, 2012).

El proceso antitrombótico de la warfarina depende de una reducción en las concentraciones funcionales de factor X y protrombina, factores de la coagulación que tienen semividas de 24 y 72 h, respectivamente. Debido al retardo para lograr un efecto antitrombótico, el tratamiento inicial con warfarina es respaldado por la administración concomitante de un anticoagulante parenteral de acción rápida, como la heparina, HBPM o el fondaparinux, en pacientes con trombosis documentada o con alto riesgo de trombosis (Harrison, 2012).

La hemorragia es la complicación más presentada, si bien la mitad de las complicaciones hemorrágicas con warfarina se presenta cuando la INR sobrepasa el intervalo terapéutico. Las complicaciones hemorrágicas son leves, como epistaxis o hematuria, o más graves, como hemorragia retroperitoneal o gastrointestinal. También se presenta hemorragia intracraneal potencialmente letal (Harrison, 2012).

Por otra parte, puede existir necrosis cutánea, que es una complicación rara y se presenta dos a cinco días después de iniciar el tratamiento. Se forman lesiones eritematosas bien delimitadas en muslos, nalgas, mamas o dedos de los pies. Por lo regular, el centro de la lesión se vuelve progresivamente necrótico, y esta se observa en pacientes con deficiencias congénitas o adquiridas de proteína C o proteína S (Harrison, 2012).

Al tener en cuenta que los pacientes con SARS-CoV-2 pueden tener complicaciones de base y comorbilidades asociadas, hace que estos pacientes lleguen a complicarse y necesitar ventilación mecánica con hospitalización en unidades de cuidados intensivos. Al tener en consideración las características de los ACO y sus interacciones, se sugiere sustituir estas terapias con anticoagulantes orales (AVK y ACOD) por heparina parenteral de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (UH), para evitar el riesgo de tratamiento excesivo o insuficiente, además de que la administración parenteral facilita enormemente el tratamiento antitrombótico en pacientes ventilados o intubados.

En lo que respecta a los antagonistas de la vitamina K, las guías suelen desaconsejar su uso debido a la disfunción hepática o renal relacionada con la enfermedad, imprescindible biodisponibilidad secundarias a posibles interacciones farmacológicas con el tratamiento SARS-CoV-2. Bristogiannis, et al. (2021) hablan de la deficiencia de vitamina K, que se ha asociado con peores resultados en la enfermedad COVID-19, que puede deberse a un desequilibrio de coagulación inducido y / o reducción del efecto protector de la vitamina K contra la calcificación arterial, así como la fibrosis pulmonar y / o la pérdida de su efecto inmunomodulador.

Otra desventaja de estos fármacos es la de los cambios en la dieta (especialmente en la ingesta diaria de verduras, que son la principal fuente de vitamina K en la dieta occidental), ya que pueden afectar a los pacientes que reciben AVK. Conforme las medidas de cuarentena se vuelven más severas, los cambios en la dieta y la ingesta de vitamina K pueden afectar los valores de INR.

Entre las interacciones, se ha visto que los antagonistas de la vitamina K, apixabán y betrixabán, pueden requerir un ajuste de dosis, mientras que edoxabán y rivaroxabán no deben administrarse conjuntamente con lopinavir / ritonavir. Tocilizumab, un inhibidor de IL-6, aumenta la expresión de CYP3A4; sin embargo, actualmente no se recomiendan ajustes de dosis de anticoagulante con el uso concomitante de tocilizumab. (Véase la tabla 12).

Tabla 12. Resumen de consideraciones de los diferentes anticoagulantes en el COVID-19

Heparinas	**Anticoagulantes orales ACOD**	**Warfarina**
Considerado como primera línea intrahospitalario por su efecto anticoagulante, antinflamatorio, antiviral.	Se puede utilizar como tratamiento ambulatorio en ausencia de contraindicaciones.	Requiere ajuste de dosis e interacción con fármacos como lopinavir / ritonavir.
Considerar cambiarlo cuando las plaquetas son menos de 90.000 se asocia a una mayor mortalidad considerarse el uso de fondaparinux o argatroban.	No se debe usar en pacientes con muchas comorbilidades por interacción con fármacos (antivirales).	Requiere monitorización de valores de INR y cambios con la dieta.
		Se asocia a peores resultados, reducción del efecto protector de la vitamina K contra la calcificación arterial.

Fuente: Elaboración propia

En la tabla anterior se mencionan los principales hallazgos del uso de los anticoagulantes en pacientes COVID-19.

Al analizar propiamente los efectos adversos registrados en pacientes COVID-19, solo se cuenta con datos registrados en un estudio en Turquía, donde Aygün et al. (2020) describen cómo el uso de varias terapias medicamentosas al mismo tiempo influye en la calidad del resultado, y

más importante en el aumento de efectos secundarios en los pacientes, siendo estos los principales afectados. Por ende, existe la importancia de realizar un abordaje integrado antes del inicio de la terapia antitrombótica.

La mayoría de los casos a nivel mundial se describen en la población adulta mayor, y precisamente son los pacientes que más cursan con patologías crónicas. Debido a esto, es importante identificar si se encuentra polifarmacia en estos casos, para limitar las posibles interacciones entre fármacos. Por otra parte, aunque no se encuentren estudios enfocados en los riesgos-beneficios con la terapia antitrombótica, los efectos secundarios no varían de los anteriormente encontrados al pasar de los años, debido a que los fármacos empleados ya cuentan con registros médicos que cuentan las descripciones de cada efecto secundario, sus riesgos y beneficios.

CAPÍTULO V.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Evaluar el uso de anticoagulantes a pacientes COVID-19 en el paciente adulto mayor en edades 65-85 años, con el fin de determinar su mortalidad y morbilidad en las principales potencias G8

- ✓ El uso de anticoagulantes en el paciente SARS-CoV-2 se asoció con una disminución en la mortalidad, comparado con los pacientes a quienes no se les administró; además, la tasa de supervivencia fue mayor, con sangrados mínimos.

Identificar la tasa de incidencia de sangrados con el uso de anticoagulantes a dosis profilácticas en pacientes SARS-CoV-2

- ✓ El aumento o la intensificación de dosis empírica en los pacientes a dosis profiláctica no se recomienda, ya que se pueden abordar de una manera integral e individualizando cada paciente.
- ✓ La anticoagulación oral directa a dosis profiláctica a nivel extrahospitalario podría mostrar un beneficio en la disminución en la incidencia de trombos con una tasa de sangrados mínima, reducción en los equipos de protección, al limitar el contacto de los pacientes con los servicios de atención médica.
- ✓ En los pacientes post-alta se ha visto una incidencia de recurrencia de trombos, por lo que en ellos es recomendada la tromboprofilaxis extendida, para prevenir complicaciones y secuelas.
- ✓ Se prefiere el uso de heparinas en el ámbito intrahospitalario, debido a su seguridad y sus efectos ante el SARS-CoV-2.

- ✓ La tromboprofilaxis en UTI ha sido ampliamente utilizada en pacientes sin COVID-19, por lo que se debe individualizar en los pacientes SARS-CoV-2 si se utiliza la anticoagulación profiláctica o terapéutica, evaluando pros y contras, ya que estos pacientes son más propensos a los sangrados.

Comparar la mortalidad en pacientes COVID-19 en el uso de anticoagulantes a dosis terapéuticas versus pacientes no coagulados

- ✓ Se demostró que el uso de la terapia antitrombótica es una opción eficaz como tratamiento en la infección por el virus SARS CoV-2.
- ✓ La anticoagulación oral es una opción segura para la utilización en pacientes con comorbilidades crónicas asociadas.
- ✓ El uso de la anticoagulación disminuye los índices de mortalidad en pacientes con enfermedad grave.
- ✓ El porcentaje de hemorragias en los pacientes con anticoagulación fueron bajas.

Establecer el riesgo-beneficio con la administración de anticoagulantes en pacientes con SARS-CoV-2

- ✓ La HBPM se ha asociado a una disminución de la inflamación, por sus propiedades anticoagulantes, antiinflamatorias, y ahora con evidencia de funciones antivirales.
- ✓ La trombocitopenia inducida por heparina es más frecuente en pacientes críticos, por lo que en plaquetas menores a 100 000 se recomienda el cambio de anticoagulante por danaparoid o argatroban.
- ✓ La anticoagulación oral no se recomienda en pacientes críticos o con necesidad de ventilación mecánica, debido a sus múltiples interacciones y a su modificación en el perfil farmacodinámico y farmacocinético.

- ✓ En pacientes con la enfermedad COVID-19 no se recomienda el uso de antagonistas de vitamina K, debido al papel protector de la misma contra la calcificación arterial más sus interacciones asociadas y monitorización del INR.

Recomendaciones

- Se recomienda una adecuada estratificación sobre la dosificación de los anticoagulantes, a nivel profiláctico o terapéutico, en los pacientes con SARS-CoV-2.
- Se necesitan mayores estudios sobre la eficacia y la seguridad de los anticoagulantes en pacientes covid-19 sin diagnóstico de tromboembolismo,
- Se recomienda mayor comparación entre anticoagulantes y sus beneficios según el perfil del paciente.
- Se recomienda que se efectúen más análisis en cuanto a las complicaciones y reacciones adversas asociadas al uso de anticoagulantes en pacientes con SARS-COV-2.

Referencias bibliográficas

Aceñero, J. F. (2010). Anticoagulante. BARCELONA ESPAÑA: ELSEVIER MOSBY.

Albani, F., Sepe, L., Fusina, F., Prezioso, C., Baronio, M., Caminiti, F., Di Maio, A., Faggian, B., Franceschetti, M. E., Massari, M., Salvaggio, M., y Natalini, G. (2020). Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. EClinicalMedicine, 27, 100562. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100562

Al-Samkari, H., Karp Leaf, R. S., Dzik, W. H., Carlson, J., Fogerty, A. E., Waheed, A., Goodarzi, K., Bendapudi, P. K., Bornikova, L., Gupta, S., Leaf, D. E., Kuter, D. J., y Rosovsky, R. P. (2020). COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. Blood, 136(4), 489-500. https://doi.org/10.1182/blood.2020006520

Asakura, H., & Ogawa, H. (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. International Journal of Hematology, 113(1), 45-57. https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y

Ayerbe, L., Risco, C., y Ayis, S. (2020). The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 50(2), 298-301. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z

Aygün, İ., Kaya, M. & Alhajj, R. Identifying side effects of commonly used drugs in the treatment of Covid 19. Sci Rep 10, 21508 (2020). https://doi.org/10.1038/s41598-020-78697-1

Bello-Chavolla, O. Y., González-Díaz, A., Antonio-Villa, N. E., Fermín-Martínez, C. A., Márquez-Salinas, A., Vargas-Vázquez, A., Bahena-López, J. P., García-Peña, C., Aguilar-Salinas, C. A., & Gutiérrez-Robledo, L. M. (2021). Unequal Impact of Structural Health Determinants and Comorbidity on COVID-19 Severity and Lethality in Older Mexican Adults: Considerations Beyond Chronological Aging. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 76(3), e52–e59. https://doi.org/10.1093/gerona/glaa163

Billett, H. H., Reyes-Gil, M., Szymanski, J., Ikemura, K., Stahl, L. R., Lo, Y., Rahman, S., Gonzalez-Lugo, J. D., Kushnir, M., Barouqa, M., Golestaneh, L., y Bellin, E. (2020). Anticoagulation in COVID-19: effect of enoxaparin, heparin, and apixaban on mortality. Thrombosis and Haemostasis, 120(12), 1691-1699. https://doi.org/10.1055/s-0040-1720978

Bristogiannis, S., Swan, D., y Thachil, J. (2021). Thromboprophylaxis in COVID-19 - Rationale and considerations. Advances in Biological Regulation, 81, 100819. https://doi.org/10.1016/j.jbior.2021.100819

Brunton, L. L., Chabner, B. A., Knollmann, B. C. (2011). Goodman & Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. México: McGraw-Hill Interamericana.

Carrillo-Esper R, *. M.-G. (2011). Guía de práctica clínica para la tromboprofilaxis en la Unidad de Terapia Intensiva. Asociacion Mexicana de Medicina Critica, 228-254.

Chaves Duarte, O., Durán Zúñiga, D. D., & Fuentes Alfaro, C. F. (2019). Tromboprofilaxis en el paciente hospitalizado. Revista Medica Sinergia, 4(7),e230. https://doi.org/10.31434/rms.v4i7.230

Daughety, M. M., Morgan, A., Frost, E., Kao, C., Hwang, J., Tobin, R., Patel, B., Fuller, M., Welsby, I., y Ortel, T. L. (2020). COVID-19 associated coagulopathy: thrombosis, hemorrhage and mortality rates with an escalated-dose thromboprophylaxis strategy. Thrombosis Research, 196, 483–485. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.004

Daviet, F., Guervilly, C., Baldesi, O., Bernard-Guervilly, F., Pilarczyk, E., Genin, A., Lefebvre, L., Forel, J. M., Papazian, L., y Camoin-Jau, L. (2020). Heparin-induced thrombocytopenia in severe COVID-19. Circulation, 142(19), 1875-1877. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015

Denas, G., Gennaro, N., Ferroni, E., Fedeli, U., Lorenzoni, G., Gregori, D., Iliceto, S., y Pengo, V. (2021). Reduction in all-cause mortality in COVID-19 patients on chronic oral anticoagulation: a population-based propensity score matched study. International Journal of Cardiology, 329, 266-269. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.12.024

Fadaka, A. O., Sibuyi, N., Adewale, O. B., Bakare, O. O., Akanbi, M. O., Klein, A., Madiehe, A. M., & Meyer, M. (2020). Understanding the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of SARS-CoV-2. The Journal of international medical research, 48(8), 300060520949077. https://doi.org/10.1177/0300060520949077

Ferguson, J., Volk, S., Vondracek, T., Flanigan, J., y Chernaik, A. (2020). Empiric therapeutic anticoagulation and mortality in critically ill patients with respiratory failure from SARS-CoV-2:

a retrospective cohort study. Journal of Clinical Pharmacology, 60(11), 1411-1415. https://doi.org/10.1002/jcph.1749

Francisco Javier Díaz-Castrillón, A. I.-M. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic. Editora Médica Colombiana S.A, 183-205.

Gavioli, E. M., Sikorska, G., Man, A., Rana, J., y Vider, E. (2020). Current perspectives of anticoagulation in patients with COVID-19. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 76(2), 146-150. https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000861

Gozzo, L., Viale, P., Longo, L., Vitale, D. C., y Drago, F. (2020). The potential role of heparin in patients with COVID-19: beyond the anticoagulant effect. A review. Frontiers in Pharmacology, 11, 1307. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01307

Hadid, T., Kafri, Z., & Al-Katib, A. (2021). Coagulation and anticoagulation in COVID-19. Blood Reviews, 47, 100761. https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100761

Halaby, R., Cuker, A., Yui, J., Matthews, A., Ishaaya, E., Traxler, E., Domenico, C., Cooper, T., Tierney, A., Niami, P., van der Rijst, N., Adusumalli, S., Gutsche, J., Giri, J., Pugliese, S., Hecht, T., y Pishko, A. M. (2021). Bleeding risk by intensity of anticoagulation in critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH, 19(6), 1533–1545. https://doi.org/10.1111/jth.15310

Hanif, A., Khan, S., Mantri, N., Hanif, S., Saleh, M., Alla, Y., Chinta, S., Shrestha, N., Ji, W., Attwood, K., Adrish, M., y Jain, K. R. (2020). Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience. Annals of Hematology, 99(10), 2323–2328. https://doi.org/10.1007/s00277-020-04216-x

Hippensteel, J. A., LaRiviere, W. B., Colbert, J. F., Langouët-Astrié, C. J., y Schmidt, E. P. (2020). Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. American Journal of Physiology. Lung cellular and molecular physiology, 319(2), L211-L217. https://doi.org/10.1152/ajplung.00199.2020

Khan, M., Adil, S. F., Alkhathlan, H. Z., Tahir, M. N., Saif, S., Khan, M., & Khan, S. T. (2020). COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. Molecules (Basel, Switzerland), 26(1), 39. https://doi.org/10.3390/molecules26010039

Kirkup, C., Pawlowski, C., Puranik, A., Conrad, I., O'Horo, J. C., Gomaa, D., Banner-Goodspeed, V. M., Mosier, J. M., Zabolotskikh, I. B., Daugherty, S. K., Bernstein, M. A., Zaren, H. A., Bansal, V., Pickering, B., Badley, A. D., Kashyap, R., Venkatakrishnan, A. J., y Soundararajan, V. (2021). Healthcare disparities among anticoagulation therapies for severe COVID-19 patients in the multi-site VIRUS registry. Journal of Medical Virology, 93(7), 4303-4318. https://doi.org/10.1002/jmv.26918

Kumar, M., & Al Khodor, S. (2020). Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. Journal of translational medicine, 18(1), 353. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8

Laura Soldevila Langa, Lluís Valerio Sallent, Sílvia Roure Díez, Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19, FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria, Volume 28, Issue 3, 2021, Pages 167-173, ISSN 1134-2072, https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.01.005.(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134207221000220) Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Diagnóstico; PCR; Antígeno; Serología

Liu, Y.-C., Kuo, R.-L., & Shih, S.-R. (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. Biomedical Journal, 43(4), 328-333.https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007

March, J., & Erkoreka, A. (2020). Aspectos históricos de los coronavirus que afectan a humanos. Medicina Balear, V.35,n.4, 13-17. https://doi.org/10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.13

Miesbach, W., y Makris, M. (2020). COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of The International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 26, 1076029620938149. https://doi.org/10.1177/1076029620938149

Musoke, N., Lo, K. B., Albano, J., Peterson, E., Bhargav, R., Gul, F., DeJoy, R., Salacup, G., Pelayo, J., Tipparaju, P., Azmaiparashvili, Z., Patarroyo-Aponte, G., y Rangaswami, J. (2020). Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. Thrombosis Research, 196, 227-230. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.035

Nadkarni, G. N., Lala, A., Bagiella, E., Chang, H. L., Moreno, P. R., Pujadas, E., Arvind, V., Bose, S., Charney, A. W., Chen, M. D., Cordon-Cardo, C., Dunn, A. S., Farkouh, M. E., Glicksberg, B. S., Kia, A., Kohli-Seth, R., Levin, M. A., Timsina, P., Zhao, S., Fayad, Z. A., … Fuster, V. (2020).

Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. Journal of the American College of Cardiology, 76(16), 1815-1826. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041

Ni, O. G., Troshchansky, D. V., Protsenko, D. N., Tyurin, I. N., y Balanyuk, E. A. (2021). Efficacy and safety of oral anticoagulants in the treatment of COVID-19. General Reanimatology, 17(3), 42-49. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-42-49

Nidadavolu, L. S., & Walston, J. D. (2021). Underlying Vulnerabilities to the Cytokine Storm and Adverse COVID-19 Outcomes in the Aging Immune System. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 76(3), e13–e18. https://doi.org/10.1093/gerona/glaa209

Oates, J. A. (2007). Goodman E Gilman. Mexico : McGraw-Hill. https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario cancer/def/anticoagulante

Paolisso, P., Bergamaschi, L., D'Angelo, E. C., Donati, F., Giannella, M., Tedeschi, S., Pascale, R., Bartoletti, M., Tesini, G., Biffi, M., Cosmi, B., Pizzi, C., Viale, P., y Galié, N. (2020). Preliminary experience with low molecular weight heparin strategy in COVID-19 patients. Frontiers in Pharmacology, 11, 1124. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01124

Paranjpe, I., Fuster, V., Lala, A., Russak, A. J., Glicksberg, B. S., Levin, M. A., Charney, A. W., Narula, J., Fayad, Z. A., Bagiella, E., Zhao, S., y Nadkarni, G. N. (2020). Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-

19. Journal of the American College of Cardiology, 76(1), 122-124. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001

Pollard, C. A., Morran, M. P., & Nestor-Kalinoski, A. L. (2020). The COVID-19 pandemic: a global health crisis. Physiological genomics, 52(11), 549–557. https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2020

PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, CEACO, 2021, p.p1-31

Revzin, M. V., Raza, S., Warshawsky, R., D'Agostino, C., Srivastava, N. C., Bader, A. S., Malhotra, A., Patel, R. D., Chen, K., Kyriakakos, C., & Pellerito, J. S. (2020). Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 1: Viral Pathogenesis and Pulmonary and Vascular System Complications. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc, 40(6), 1574–1599. https://doi.org/10.1148/rg.2020200149

Russo, V., Proietti, R., Lodigiani, C., y Di Micco, P. (2021). Fondaparinux y riesgo de hemorragia en COVID-19: cuestión sin resolver. Investigación sobre Trombosis, 200, 128-129. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.01.025

Santana Álvarez, Jorge. (2016). La Geriatría, Gerontología y Psicogerontología en la revista Archivo Médico de Camagüey. Revista Archivo Médico de Camagüey, 20(2), 108-113. Recuperado en 25 de agosto de 2021 http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552016000200001&lng=es&tlng=es

Schiavone, M., Gasperetti, A., Mancone, M., Curnis, A., Mascioli, G., Mitacchione, G., Busana, M., Sabato, F., Gobbi, C., Antinori, S., Galli, M., y Forleo, G. B. (2021). Oral anticoagulation and clinical outcomes in COVID-19: an Italian multicenter experience. International Journal of Cardiology, 323, 276–280. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.001

Shah, A., Donovan, K., McHugh, A., Pandey, M., Aaron, L., Bradbury, C. A., Stanworth, S. J., Alikhan, R., Von Kier, S., Maher, K., Curry, N., Shapiro, S., Rowland, M. J., Thomas, M., Mason, R., Holland, M., Holmes, T., Ware, M., Gurney, S., y McKechnie, S. R. (2020). Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. Critical Care (London, England), 24(1), 561. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03260-3

Svet, M., Nehler, M., Thurston, J., Johnson, GM, Suarez-Pierre, A., Piazza, G., Bonaca, M. y Hsia, J. (2021). Impacto de la estrategia tromboprofiláctica sobre el riesgo de sangrado en pacientes internos y ambulatorios con COVID-19. Revista del Colegio Americano de Cardiología, 77 (18), 3111. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(21)04466-1

Tacquard, C., Mansour, A., Godon, A., Godet, J., Poissy, J., Garrigue, D., Kipnis, E., Rym Hamada, S., Mertes, P. M., Steib, A., Ulliel-Roche, M., Bouhemad, B., Nguyen, M., Reizine, F., Gouin-Thibault, I., Besse, M. C., Collercandy, N., Mankikian, S., Levy, J. H., Gruel, Y., … French Working Group on Perioperative Hemostasis (2021). Impact of high-dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. Chest, 159(6), 2417-2427. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.017

Terapia Anticoagulante. (2021). GRUPO DE TRABAJO COVID SEDAR, 1-6.

Testa, S., Paoletti, O., Giorgi-Pierfranceschi, M., y Pan, A. (2020). Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. Internal and Emergency Medicine, 15(5), 751-753. https://doi.org/10.1007/s11739-020-02331-1

Thachil, J. (2020). The versatile heparin in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH, 18(5), 1020–1022. https://doi.org/10.1111/jth.14821

The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators, Lawler, P. R., Goligher, E. C., Berger, J. S., Neal, M. D., McVerry, B. J., Nicolau, J. C., Gong, M. N., Carrier, M., Rosenson, R. S., Reynolds, H. R., Turgeon, A. F., Escobedo, J., Huang, D. T., Bradbury, C. A., Houston, B. L., Kornblith, L. Z., Kumar, A., Kahn, S. R., … Zarychanski, R. (2021). Therapeutic anticoagulation in non-critically ill patients with Covid-19 [Preprint]. Intensive Care and Critical Care Medicine. https://doi.org/10.1101/2021.05.13.21256846

Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A. V., Bukelo, M. M., Rao, J. S., Abrahao-Machado, L. F., Dahal, S., Kumar, H., & Kv, D. (2020). Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgraduate medical journal, 96(1142), 753–758. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234