

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA



Análisis de las recomendaciones internacionales y nacionales acerca del manejo intrahospitalario del tromboembolismo pulmonar como secuela del COVID-19 en adultos, para la identificación de las mejores prácticas clínicas en torno al abordaje médico integral de esta enfermedad.

AUTORA:

PAOLA PAMELA DÍAZ VARGAS

TUTOR:

Dr. DAVID MORA CORNEJO

San José

Enero, 2023

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA

I. Resumen.

Introducción: El COVID-19 es una enfermedad causada por el virus *SARS CoV-2*, que es un ARN virus que pertenece al género *b-Coronavirus* y subgénero *Sarbecovirus*²².

El coronavirus tiene la capacidad de provocar una infección asintomática en los seres humanos o manifestar síntomas como tos, fiebre, letargo o hasta una neumonía leve o un síndrome respiratorio agudo severo. Este virus tiene como medio de propagación las gotas de saliva y fómites¹¹.

La infección por *SARS-CoV-2* se clasifica en cuatro estadios: el leve, que se presenta en pacientes asintomáticos o con síntomas clínicos ligeros, no presentan signos de neumonía en radiografías; el estadio moderado, que se presenta con fiebre, síntomas respiratorios y con evidencia de neumonía por las imágenes; el estadio grave, es el que se presenta en los pacientes con alguna de las siguientes afecciones: dificultad para respirar con una frecuencia de más de 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno menos del 93 % en reposo y una PaO₂/FiO₂ menor a 300 mm hg, y el enfermo en estado crítico, que es aquel que presente una de las siguientes condiciones: fallo respiratorio con necesidad de ventilación mecánica, shock y el fallo de otro órgano que requiera de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)¹⁰⁻¹¹.

Los pacientes enfermos por COVID-19 en estado severo han presentado complicaciones tromboticas nada despreciables, estas alteraciones en la coagulación son relevantes entre de los modelos fisiopatológicos más destacados de la infección por *SARS-CoV-2*⁴.

La relación fisiopatológica del tromboembolismo pulmonar que se presenta en los pacientes con la infección por *SARS-CoV-2* parece estar asociada con el estado de hipercoagulabilidad que desarrollan²³.

La evidencia médica señala que esta interrelación del sistema inmune y las vías de coagulación de forma sobre expresada, genera un desbalance y forma lo que se conoce como inmunotrombosis asociada a la infección viral, que lo que pretende es generar una barrera en contra de la infección por el patógeno²³.

Se evidencia que el COVID-19 genera cifras de dímero D elevadas que en ocasiones siguen elevándose a pesar de que otros parámetros típicamente alterados en esta enfermedad, como la ferritina, LDH y Proteína C, tienden a normalizarse. Cuando esto ocurre se plantea el diagnóstico diferencial con tromboembolismo pulmonar (TEP) como complicación de la enfermedad⁴.

Al tomar en cuenta las complicaciones severas de la coagulación que sufren estos pacientes, se sugieren una serie de recomendaciones para el uso de diferentes rangos de profilaxis antitrombótica y terapia anticoagulante en el manejo intrahospitalario del tromboembolismo pulmonar causado por el coronavirus.

Objetivo general: Analizar las recomendaciones internacionales y nacionales acerca del manejo intrahospitalario del tromboembolismo pulmonar como secuela del COVID-19 en adultos, para la identificación de las mejores prácticas clínicas en torno al abordaje médico integral de esta enfermedad.

Resultados: La infección por *SARS-COVD-2* es altamente contagiosa y representa un verdadero problema para la salud pública a nivel mundial, siendo además un gran reto para el personal de la salud que tiene que establecer un tratamiento oportuno y eficaz ante la posibilidad de complicaciones potencialmente mortales como el tromboembolismo pulmonar³¹.

El tromboembolismo pulmonar se observa con mayor incidencia en pacientes hospitalizados y representa una afectación grave que define el transcurso de la enfermedad y su manejo.

El estado de hipercoagulabilidad que presentan estos pacientes predispone a complicaciones potencialmente mortales como el tromboembolismo pulmonar, el sistema inmune, en un intento por detener la diseminación del patógeno, genera una interrelación con las vías de coagulación de forma sobre expresada, generando la formación de trombos de manera desbalanceada, lo que se conoce como inmunotrombosis²⁴.

Un sistema inmune sobre activado, los monocitos, los macrófagos, las células T y dendríticas son células hematopoyéticas que liberan citoquinas inflamatorias, que generan daño endotelial y un estado procoagulante. La tormenta de citoquinas activa la cascada de coagulación vía factor tisular a nivel endotelial y en las células inflamatorias, favoreciendo el depósito de fibrina y la formación de trombos. Lo anteriormente descrito define uno de los fenómenos asociados a la coagulopatía por COVID-19²⁴.

Se evidencia como marcadores de laboratorio el aumento del dímero-D y la trombocitopenia en estos pacientes, se explica por la activación exagerada de la coagulación y el aumento de la agregación plaquetaria. Los niveles elevados del dímero-D se asocian al mal transcurso de la enfermedad ya que se han encontrado los niveles altos en la mayoría de los fallecidos por el virus.⁴

24

Una investigación realizada por Yin y colaboradores por COVID-19 evidenció una mayor mortalidad a los 28 días en los pacientes que tenían elevación inicial del dímero-D. Se ha sugerido que pacientes con elevación del dímero-D reciban trombotoprofilaxis²⁷.

Respecto a la trombotoprofilaxis, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica hace mención sobre los ETEV en pacientes hospitalizados por patologías médicas agudas, siendo estas del 10 % al 20 %, motivo por el que las guías de práctica clínica realizan una serie de recomendaciones en cuanto a la trombotoprofilaxis en pacientes que tengan alto riesgo trombotico, identificados por escalas certificadas como la Padua, IMPORVE. Estas mismas recomendaciones son aplicables a los pacientes hospitalizados por COVID-19⁶.

Existen diferentes publicaciones en las que existe consenso respecto al uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM), como primera opción para la trombotoprofilaxis mientras no exista contraindicaciones, en todo paciente que precise ingreso hospitalario por COVID-19, principalmente aquellos que requieran ingreso a la UCI⁶⁻⁷.

Por otra parte, los pacientes con COVID-19 con diagnóstico confirmado de ETEV o en estado crítico, se propone el uso de la anticoagulación terapéutica con HBPM como monoterapia durante las primeras semanas después del evento trombotico⁶.

Investigaciones realizadas demuestran que el tratamiento inicial con HBPM reduce la mortalidad hasta un 48 % a los 7 días y un 37 % a los 28 días⁶.

Conclusiones: El COVID-19 es una enfermedad que se originó por un nuevo coronavirus, el *SARS-Cov-2*, el cual no se había detectado anteriormente en los seres humanos. Este virus presenta una clínica, en la mayoría de los casos, con síntomas leves como tos seca, cansancio, fiebre, aunque la fiebre es un síntoma que puede o no estar presente en los adultos mayores. Además, se pueden presentar otros síntomas leves como dolores, molestias, congestión nasal, secreción nasal, dolor de garganta y diarrea.

Dentro de los individuos infectados se presentan asintomáticos, por otra parte, alrededor de 1 de cada 6 personas con COVID-19 se enferma con gravedad, presentando cuadros de neumonía de leves a severos, con problemas importantes para respirar.

El estado de hipercoagulabilidad relacionado con el TEP en pacientes con COVID-19 se caracteriza por vías propias de la invasión endotelial del virus. El proceso inflamatorio y la lesión endotelial asociados a esta infección vírica generan un estado de inmunotrombosis que potencia la activación de la coagulación con un aumento en la formación de trombina y la disminución de los anticoagulantes naturales de la sangre, que pretende generar una barrera en contra de la infección por el patógeno.

El dímero D se eleva de manera temprana ante la coagulopatía que presentan los enfermos con COVID-19, los niveles altos del dímero D se asocian con un mal pronóstico de la enfermedad, por ende, se considera un marcador de laboratorio predictivo de severidad y mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Por lo anterior se ha sugerido que pacientes con niveles de dímero D elevados, reciban como beneficio tromboprolifaxis, y ante un súbito deterioro respiratorio debe descartarse embolismo pulmonar.

La anticoagulación terapéutica en pacientes con COVID-19 debe ser reservada únicamente para pacientes con un diagnóstico de ETEV confirmado. Sin embargo, en pacientes en estado crítico algunos clínicos recomiendan el uso de anticoagulación terapéutica, aun en ausencia de confirmación de ETEV.

La prevalencia de ETEV en los pacientes hospitalizados por COVID-19 es aproximadamente de 10-20 %, motivo por el que las guías de práctica clínica recomiendan el uso de tromboprolifaxis farmacológica en aquellos con alto riesgo trombótico, identificados mediante escalas bien validadas (Padua, IMPROVE).

La HBPM tiene un mecanismo de acción que bloquea la trombina, permitiendo que se dé una amortiguación de la respuesta inflamatoria, produciendo una disminución en el daño endotelial, lo que hace que la HBPM se la mejor opción terapéutica anticoagulante que ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19.

Palabras claves: COVID-19, SARS-COV-2, Coronavirus, Tromboembolismo Pulmonar, Inmunotrombosis, Tromboprolifaxis, Dímero-D, Heparina de bajo peso molecular.

II. Agradecimiento.

Quiero agradecer a las personas que me han guiado y colaborado para la realización de este estudio, en especial a mi tutor de tesis, Dr. David Mora Cornejo, y a mi suegro, Lic. Francisco Gaitán Cornejo, por su tiempo, guía y el apoyo brindado.

III. Dedicatoria.

Mi tesis la dedico primeramente a Dios, quien me fortaleció, me dio la salud, los medios económicos, la sabiduría y la inteligencia para poder culminar mis estudios universitarios, al Dios que hace de los anhelos de mi corazón una realidad. A mi esposo, a mi hijo e hija, quienes estuvieron conmigo en mis momentos más difíciles y me levantaron para continuar cuando quería renunciar y quienes celebraron a mi lado cada curso ganado como una gran victoria familiar.

A mi madre, quien me dio su apoyo incondicional y quien nunca dudó de mi capacidad para lograr sacar adelante esta carrera e hizo todo lo posible siempre para abrir cualquier puerta que fuera necesaria para que yo avanzara. A mis suegros, quienes me motivaron a seguir estudiando y forjarme un mejor futuro en el área profesional; en especial a mi suegra, quien me apoyó con el cuidado de mi hijo, lo que me permitió ir a la universidad con mucha paz y seguridad.

A toda mi demás familia, que de una u otra manera siempre estuvo conmigo dándome apoyo en este gran proyecto de vida.

A mi amiga y compañera de carrera, con quien saqué adelante muchos retos y con quien viví muchas noches de desvelo que valieron la pena.

A todos los docentes médicos que me motivaron e inspiraron a ser como ellos y a los que también me enseñaron lo que no quiero ser como profesional de la salud.

Eternamente agradecida con cada uno de ustedes.

Josué 1:9

Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes, porque Jehová tu

Dios estará contigo en dondequiera que vayas. (Reina-Valera, 1960).

IV. Tabla de contenido.

I. Resumen.....	ii
II. Agradecimiento.....	vi
III. Dedicatoria.....	vii
IV. Tabla de contenido.....	viii
V. Lista de Tablas.....	xi
VI. Lista de Figuras.....	xii
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
1.3. Objetivos.....	6
1.3.1. Objetivo general.....	6
1.3.2. Objetivos específicos.....	6
1.4. Justificación.....	7
1.5. Antecedentes.....	8
1.5.1. Antecedentes históricos.....	8
1.5.2. Antecedentes internacionales.....	9
1.5.3. Antecedentes nacionales.....	19
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	21
2.1. Anatomía y fisiología del sistema venoso.....	22
2.1.2. Anatomía y fisiología del corazón.....	22
2.2. Anatomía y fisiología de los pulmones.....	23
2.2.1. Hemostasia.....	24
2.2.2. Vasoespasmo.....	24
2.2.4. Coagulación de la sangre.....	24
2.2.5 Vía extrínseca.....	27
2.2.6. Vía intrínseca.....	28
2.2.7. Sistema inmunitario.....	29
2.2.3 Tapón plaquetario.....	30
2.2.8. Inmunidad mediada por células.....	31
2.2.9. Sistema del complemento.....	32

2.2.10. Vía clásica del complemento.....	32
2.2.11. Hipercoagulabilidad.....	33
2.2.12. Triada de Virchow.....	33
2.2.13. Trombos y émbolos.....	34
2.2.14. Trombosis venosa.....	34
2.2.15. Tromboembolismo pulmonar.....	34
2.2.16. COVID-19.....	34
2.2.17. Estructura viral e infección en el hospedero.....	35
2.2.18. Fisiopatología del tromboembolismo pulmonar en relación con la infección por SARS-CoV-2.....	36
2.2.19. Coagulación intravascular pulmonar (CIP).....	40
2.2.20. Dímero D ante el COVID- 19.....	40
2.2.21. Fármacos anticoagulantes.....	41
2.2.22. Heparina de bajo peso molecular.....	42
2.2.23. Mecanismo de acción de la heparina de bajo peso molecular (HBPM).....	42
2.2.25. Inconvenientes del mecanismo de acción del HNF.....	44
2.2.26. Antídoto.....	45
2.2.27. Tromboprofilaxis.....	45
2.2.28. Anticoagulación en COVID-19.....	46
2.2.29. Recomendaciones según las Guías sobre la Terapia Anticoagulante en COVID-19.....	47
2.2.30. Eficacia del tratamiento anticoagulante con HBPM y COVID-19.....	53
2.2.31. Resumen de recomendaciones de anticoagulación y tromboprofilaxis según guías actuales.....	57
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	60
3. Marco metodológico de la investigación.....	61
3.1. Tipo de investigación.....	61
3.2. Fuentes de información.....	61
3.3.1. Criterios de inclusión.....	62
3.3.2. Criterios de exclusión.....	62
3.4. Análisis de la información.....	63
3.5. Clasificación de la información según niveles de evidencia.....	64
3.6. Procedimiento y recolección de análisis de datos.....	65
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	66
4. Análisis de resultados.....	67

4.1. Aspectos importantes sobre las condiciones fisiopatológicas generales del tromboembolismo pulmonar como resultado del COVID-19.	67
4.1.2. Discutir las prácticas clínicas idóneas en el manejo intrahospitalario del tromboembolismo pulmonar como secuela del COVID-19.	76
4.1.3. Presentar recomendaciones sobre el abordaje médico integral en pacientes con tromboembolismo pulmonar a causa del COVID-19.	83
4.1.5. Exponer el uso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) como el tratamiento profiláctico antitrombótico en pacientes con COVID-19 de mejor elección.	92
4.1.5. Manejo terapéutico en pacientes hemodinámicamente inestables que presentan tromboembolismo pulmonar agudo como urgencia cardiovascular.	98
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	104
5. Conclusiones.	105
5.1. Recomendaciones.	108
CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111

V. Lista de Tablas

Tabla 1. Recomendaciones de las organizaciones internacionales y sociedades científicas sobre la tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19	56
Tabla 2. Variables de la investigación	63
Tabla 3. Profilaxis en paciente con COVID-19 con más riesgo de TEP	94
Tabla 4. Profilaxis en pacientes con COVID-19 con menos riesgo de TEP	95

VI. Lista de Figuras

Figura 1. Esquema de la conversión de la protambina en trombina y de la polimerización del fibrinógeno	25
Figura 2. Factores de la coagulación	26
Figura 3. Vía extrínseca para la iniciación de la coagulación sanguínea	28
Figura 4. Vía intrínseca para la iniciación de la coagulación sanguínea	29
Figura 5. Cascada de reacciones durante la activación de la vía clásica del complemento	33
Figura 6. (A) Micrografía del virón. (B) Esquema de la estructura del SARS-COV-2	36
Figura 7. <i>Fisiopatología de la coagulopatía en los pacientes con COVID-19</i>	39
Figura 8. Mecanismo de acción de la HBPM	42
Figura 9. Mecanismo de acción de la HNF	43
Figura 10. Resumen del abordaje inicial para la elección del tratamiento anticoagulante profiláctico y terapéutico en los pacientes con COVID-19	51
Figura 11. Algoritmo del uso de la heparina	55
Figura 12. Características de la coagulopatía asociada a COVID-19	69
Figura 13. Diagnóstico diferencial entre TEP y COVID-19	80
Figura 14. Escala de Padua	86
Figura 15. Escala de IMPROVE	87

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción.

De acuerdo con los antecedentes internacionales publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)²¹, la enfermedad por coronavirus *SARS-CoV-2* en el año 2019 (COVID-19) aparentemente se origina en el mercado mayorista de mariscos en el distrito oeste del sur de China, en la ciudad de Wuhan, a finales de diciembre de 2019.

Dada la dimensión que alcanzó esta enfermedad en un corto período a nivel mundial, la OMS declara esta enfermedad pandemia el 11 de marzo del 2020⁴.

La infección es producida por el *SARS CoV-2*, que es un ARN virus perteneciente al género *b-Coronavirus* y subgénero *Sarbecovirus*. Es el séptimo virus referido de esta familia y tiene la capacidad de causar infección asintomática en los seres humanos o manifestar síntomas como tos, fiebre, letargo o hasta una neumonía leve o un síndrome respiratorio agudo severo. Este virus tiene como medio de propagación las gotas de saliva y fómites, una persona que este contagiada tiene la capacidad de infectar en promedio de 2 a 3 personas más¹¹.

Dentro de la clasificación clínica definida para el *SARS-CoV-2*, se describen cuatro estadios: el leve, que se da en pacientes asintomáticos o con síntomas clínicos ligeros, no presentan signos de neumonía en radiografías; el estadio moderado, que se presenta con fiebre, síntomas respiratorios y con evidencia de neumonía por las imágenes; el estadio grave, es el que se presenta en los pacientes con alguna de las siguientes afecciones: dificultad para respirar con una frecuencia de más de 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno menos del 93 % en reposo y una PaO₂/FiO₂ menor a 300 mm hg, y el enfermo en estado crítico, que es aquel que presente una de las siguientes condiciones: fallo respiratorio con

necesidad de ventilación mecánica, shock y el fallo de otro órgano que requiera de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Lo descrito anteriormente determina la decisión sobre el manejo del paciente enfermo (aislamiento domiciliario, ingreso hospitalario general o en la UCI)⁴⁻¹⁰.

Existen complicaciones tromboticas no despreciables documentadas, que pueden asociarse a pacientes con cuadros más severos que son provocados por esta infección. Estas alteraciones que se presentan en la coagulación son relevantes entre los modelos fisiopatológicos más destacados de la infección por *SARS-CoV-2*⁴.

En la actualidad se considera que el estado protrombotico provocado por la infección tiene una importante relación con el daño agudo en el pulmón y se asocia a las complicaciones en el curso de la enfermedad y con el aumento en la incidencia de muertes⁴.

Dentro de las diferentes teorías científicas se considera que los eventos tromboticos presentes en los pacientes enfermos de COVID-19 están directamente relacionados con la respuesta inflamatoria provocada por el virus y el estado evolutivo de la enfermedad²⁶.

Se ha evidenciado que el COVID-19 genera niveles elevados de dímero D, no obstante, no se tiene muy clara la relación causal directa de esta situación. La cifra de dímero D en ocasiones sigue elevándose a pesar de que otros parámetros típicamente alterados en esta enfermedad, como la ferritina, LDH y proteína C, tienden a normalizarse. Cuando esto ocurre se plantea el diagnóstico diferencial con tromboembolismo pulmonar (TEP) como complicación de la enfermedad⁴.

Al tomar en cuenta las complicaciones severas de la coagulación que sufren estos pacientes, se ha sugerido el uso de diferentes rangos de profilaxis antitrombotica, a pesar de

que no hay aún estudios que demuestren el beneficio de usar dosis anticoagulantes completas de manera empírica⁴.

1.2 Planteamiento del problema.

La enfermedad infecciosa por el *SARS-CoV-2* se extendió de manera precoz a 187 países en todo el mundo, en solo 3 meses, con una elevada morbilidad y mortalidad. A partir de la aparición de esta nueva pandemia han fallecido más de 757,471 pacientes en todo el mundo hasta el 14 de agosto de 2020, constituyendo esta enfermedad un verdadero problema de salud pública a nivel mundial⁴.

La infección por *SARS-CoV-2* no solo representa un desafío para los recursos sanitarios, sino que también constituye un importante reto para establecer un tratamiento eficaz y oportuno, debido a las varias complicaciones que acompañan esta enfermedad, entre las cuales se encuentran la insuficiencia respiratoria grave. A su vez, se han evidenciado complicaciones potencialmente mortales como el tromboembolismo pulmonar provocado por el COVID-19³⁴.

A partir de estudios clínicos, algunos investigadores evidencian que los pacientes enfermos de COVID-19 presentan un estado de hipercoagulabilidad, aumentando el riesgo de tromboembolismo pulmonar, que se ha observado con mayor incidencia en pacientes hospitalizados. El tromboembolismo pulmonar representa una complicación relevante que define el transcurso de la enfermedad y su manejo³⁴.

En estos pacientes con COVID-19 la coagulopatía se presenta inicialmente con el aumento de productos de degradación de fibrina, principalmente el dímero D; por el contrario, las presentaciones tardías evidencian el tiempo de protrombina (TP) prolongado y tromboplastina parcial activada (aPTT), elevación de plaquetas y niveles de fibrinógeno⁴.

Para realizar el diagnóstico y control de la embolia pulmonar por COVID-19, se debe sospechar de esta complicación y realizar un seguimiento por medio de la detección periódica de las pruebas de laboratorio, incluyendo el dímero D y el fibrinógeno⁴.

Estudios realizados recomiendan la fibrinólisis como tratamiento de forma urgente en pacientes que presenten infiltrados pulmonares bilaterales, síntomas respiratorios graves de origen infeccioso, asociada a la embolia pulmonar³⁴.

No tener presente el tromboembolismo pulmonar como una de las complicaciones más mortales del COVID-19 puede conducir al personal de salud a un mal manejo terapéutico de estos pacientes y contribuir con el aumento de muertes por este fenómeno trombótico venoso³⁴.

Dado los antecedentes anteriores, se considera que el personal médico requiere información precisa y debidamente sustentada científicamente para determinar cuál es el mejor abordaje terapéutico que deben recibir los pacientes enfermos de COVID-19, particularmente aquellos que se ven afectados con tromboembolismo pulmonar que compromete su vida.

¿Cuáles son las mejores prácticas clínicas para el abordaje médico integral de pacientes adultos con tromboembolismo pulmonar como secuela del COVID-19?

1.3. Objetivos.

1.3.1. Objetivo general.

Analizar las recomendaciones internacionales y nacionales acerca del manejo intrahospitalario del tromboembolismo pulmonar como secuela del COVID-19 en adultos, para la identificación de las mejores prácticas clínicas en torno al abordaje médico integral de esta enfermedad.

1.3.2. Objetivos específicos.

1. Describir las características fisiopatológicas generales del tromboembolismo pulmonar como secuela del COVID-19.
2. Identificar las mejores prácticas clínicas en torno al manejo intrahospitalario del tromboembolismo pulmonar como secuela del COVID-19 en adultos.
3. Generar recomendaciones acerca del abordaje médico integral de pacientes con tromboembolismo pulmonar derivado del COVID-19.

1.4. Justificación.

La infección por el virus *SARS-CoV-2* es una de las patologías virales con más incidencia de muerte que se ha dado en el mundo, todos los días mueren personas a causa de este virus y de las complicaciones graves en la salud. Se espera que las personas por medio de la vacunación adquieran un nivel de inmunidad razonable y lograr con esto el control y disminución en el contagio de la enfermedad entre la población²⁶.

Como se menciona en estudios científicos realizados, los pacientes pueden llegar a tener consecuencias mortales, no solo por las complicaciones pulmonares que se generan, como la neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio agudo severo, sino también por la alta incidencia de eventos trombóticos venosos como la embolia pulmonar en pacientes hospitalizados por COVID-19²⁶.

No obstante, en la actualidad no se ha logrado determinar cuál es el mejor enfoque terapéutico para prevenir y tratar los fenómenos trombóticos por esta infección. Por lo anterior, el personal de salud requiere en estos momentos de emergencia por la pandemia, obtener el conocimiento más actualizado e idóneo para tratar los eventos de tromboembolismo pulmonar en los pacientes enfermos por coronavirus 2019, ya que de esto depende el curso que tome la enfermedad¹³.

Debido a lo anterior, se determina la importancia de realizar esta revisión bibliográfica, para esclarecer las dudas referentes a cuál es la elección del mejor tratamiento antitrombótico para ser aplicados en los pacientes con la enfermedad COVID-19¹³.

1.5. Antecedentes.

1.5.1. Antecedentes históricos.

Refiere Pulcha-Ugarte et al.¹⁵ en el 2020 que:

A principios de diciembre de 2019, se detectó una neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan (China). A raíz de ello, las autoridades sanitarias de China se vieron sorprendidas por una serie de neumonías de origen desconocido que poseía una gran facilidad para su expansión. No se tardó en encontrar cierto paralelismo con las epidemias previas de coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2) producida en 2003 y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) ocurrida en 2012. Esta nueva epidemia provocaba más fallecimientos, aunque con una menor letalidad.¹⁵

El artículo citado menciona a la ciudad de Wuhan, China, lugar de origen donde se detectó el primer caso por coronavirus en diciembre del 2019, donde las autoridades de este país se vieron sorprendidas por una serie de neumonías que se extendía geográficamente de manera fácil.¹⁵

Por su parte, Serrano-Cumplido¹⁶ también en el 2020 indica que:

Los coronavirus han estado presentes entre los humanos hace décadas, causando entre el 10 - 30 % de los resfríos comunes en los humanos. Dos coronavirus han causado pandemias y alertas globales en las últimas décadas: SARS-CoV Y MERS-CoV. El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus en generar una infección en humanos, y el tercero en generar una pandemia.¹⁶

Esta referencia bibliográfica habla del coronavirus como un ente presente desde hace

décadas, siendo el causante de resfríos comunes del ser humano. Por otra parte, menciona los coronavirus causantes de pandemias: *SARS-CoV*, *MERS-CoV* y *SARS-CoV-2*.¹⁶

Manifiesta Castro¹⁷ en el 2020 afirma que:

Los conceptos actuales de embolia pulmonar y trombosis venosa datan de mediados del siglo diez y nueve desde los escritos y estudios especiales de Virchow. En 1846, Virchow propuso la teoría de la tromboembolia. Es poco lo importante que se ha añadido a nuestros conocimientos sobre la patogenia de tales trastornos en más de un siglo. La etiología de las trombosis y embolias venosas sigue desconocida, su verdadera frecuencia es dudosa, el diagnóstico muchas veces equívoco y los métodos de tratamiento también son discutibles. En 1908 Trendelenburg propuso la embolectomía de urgencia para salvar la vida de pacientes con embolia pulmonar masiva, pero no se logró con éxito hasta 1924.¹⁷

Lo anterior hace referencia de la primera hipótesis expuesta sobre el tromboembolismo, descrita por Virchow en 1846, a pesar de esfuerzos logrados en la esta época, la etiología del tromboembolismo pulmonar no era del todo clara. En 1908 se propuso la embolectomía por parte del señor Trendelenburg como tratamiento de urgencia para salvar vidas y esta medida fue implementada hasta 1924.¹⁷

1.5.2. Antecedentes internacionales.

Ibarra et al.¹ en el 2021, en su propuesta para manejo de la coagulopatía asociada a la COVID-19 en adultos, manifiesta que la mayoría de los pacientes gravemente enfermos desarrollan un tipo especial de coagulopatía que no se había descrito antes y que ahora se considera la principal causa de muerte. Por este motivo, el tratamiento anticoagulante se ha convertido en uno de los pilares fundamentales del tratamiento de esta infección. Sin

embargo, el ritmo al que se genera la evidencia sobre el uso de anticoagulantes es bastante rápido, y en ocasiones es difícil de interpretar y contradictorio.¹

El estudio referenciado anteriormente hace énfasis sobre la coagulopatía en pacientes enfermos graves de COVID-19 que se considera como la principal causa de muerte en estos pacientes. Por lo anterior, se considera que el tratamiento con anticoagulantes es necesario para abordar esta infección.¹

Los investigadores en este estudio formulan recomendaciones para el uso de anticoagulantes en pacientes con COVID-19, basándose en una exhaustiva revisión bibliográfica de propuestas publicadas sobre los tratamientos disponibles de anticoagulantes.¹

Por otro lado, Baccellieri et al.², en el 2021, realizan una investigación sobre la incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el primer pico del brote italiano, donde se informa sobre una alta incidencia de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados con COVID-19. La mayoría de los pacientes sufren episodios tromboembólicos venosos y la embolia pulmonar (EP) juega un papel importante; esto puede tener un impacto importante en el resultado de la enfermedad. Una hipótesis es que la trombosis pulmonar aislada por microcirculación pulmonar puede ser responsable de casos graves de ARDS atípico de neumonía COVID-19.²

Este estudio evidencia una alta incidencia de episodios trombóticos en pacientes graves de COVID-19. Estos pacientes sufren de tromboembolismo pulmonar, que representa una complicación importante en el transcurso de la enfermedad. Una hipótesis que describe el estudio refiere la evidencia respecto a la trombosis pulmonar aislada de la microvasculatura

pulmonar, ya que puede ser responsable de casos que no son típicos de ARDS en pacientes con neumonía por COVID-19. Aunque también puede ocurrir una EP en pacientes que tengan COVID-19 sin neumonía, diagnóstico que se ha verificado con el método de ultrasonido dúplex de las extremidades inferiores de los pacientes hospitalizados.²

Kyriakoulis et al.³, en el 2021, investiga sobre el tromboembolismo venoso en la era del COVID-19, manifestando que la formación de microtrombos ocurre principalmente en la vasculatura pulmonar, pero también puede ocurrir en otros órganos. La alta carga inflamatoria relacionada con COVID-19 parece estar asociada con la coagulopatía coexistente. Manifestaciones concomitantes de COVID-19, como neumonía grave, que tiene una presentación clínica similar a la embolia pulmonar (EP), y las barreras relacionadas con los protocolos de aislamiento estrictos son las dos razones principales por las que el diagnóstico de EP podría ser más desafiante en pacientes con COVID-19. Las sociedades médicas han publicado informes de orientación que sugieren la administración de terapia anticoagulante profiláctica en pacientes hospitalizados con COVID-19, pero varias preguntas sobre el tratamiento óptimo agudo y a largo plazo de estos pacientes siguen sin respuesta”.³

El este artículo se referencia al tromboembolismo como una manifestación clínica común y de alta incidencia en los pacientes con SRAS-CoV-2 que se encuentran hospitalizados.³

Los investigadores resaltan que los mecanismos fisiopatológicos no se han indagado en su totalidad, pero se estima que los estudios de autopsias podrían mejorar la comprensión sobre las causas asociadas a esta patología.³

Las sociedades médicas realizan publicaciones e informes que dan orientación al personal médico, en los cuales proponen la administración de terapia anticoagulante de manera profiláctica en pacientes hospitalizados con COVID-19, para mejorar su condición de salud.³

Eljilany y Elzouki⁴ en el 2020 realizan una revisión narrativa del dímero D, fibrinógeno e IL-6 en pacientes con COVID-19 con sospecha de tromboembolismo venoso, donde indican que el tratamiento de la coagulopatía en pacientes con COVID-19 es similar al de los pacientes críticamente enfermos, incluida la tromboprofilaxis. La coagulopatía es un factor de mal pronóstico y se deben desarrollar estrategias óptimas para el diagnóstico temprano, la prevención y el tratamiento oportuno de la TEV en pacientes con COVID-19. La profilaxis de la trombosis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) ha mostrado resultados beneficiosos en la prevención de la coagulopatía y la reducción del riesgo de mortalidad por eventos trombóticos.⁴

Este artículo científico describe las manifestaciones primarias de los eventos trombóticos, entre ellos la trombosis profunda pulmonar, por lo que hace referencia a la coagulopatía inicial en pacientes con COVID-19 que se presenta con productos de degradación de fibrina elevados, especialmente D-dímeros. A diferencia, las presentaciones tardías muestran evidencia de tiempo de protrombina (TP) prolongado y tromboplastina parcial activada (aPTT), aumento de plaquetas y niveles de fibrinógeno.⁴

El diagnóstico y el seguimiento en cuanto a la progresión de la enfermedad se hace mediante la detección periódica de los parámetros de laboratorio, incluidos el dímero D y el fibrinógeno. Dado lo anterior, el artículo en mención hace referencia a que el tratamiento de la anticogulopatía es similar al del paciente enfermo crítico con la tromboprofilaxis.⁴

Baselga et al.⁵, en el 2022, realizan una revisión del alcance de la trombosis y COVID-19, en la que consideran que el estado protrombótico inducido por la infección tiene una relación directa y de importancia sustancial con el daño agudo en el pulmón y con las complicaciones de la infección, incluida la muerte. El alcance de esta revisión (*scoping review*) resume y evalúa críticamente la evidencia sobre la relación entre la trombosis y el COVID-19, y se basa en una búsqueda bibliográfica sistemática de todos los artículos publicados hasta el 5 de mayo de 2020 e incluidos en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane y Clinicaltrials.gov. Se han incluido 26 artículos en la revisión y se ha evaluado su calidad empleando la guía STROBE.⁵

El artículo anterior tiene como objetivo principal evaluar la evidencia sobre la relación de la trombosis y COVID-19, la cual se llevó a cabo con una búsqueda bibliográfica sistemática de todos los artículos publicados hasta el 5 de mayo de 2020 e incluidos en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane y Clinicaltrials.gov.⁵

La revisión bibliográfica concluye, a nivel analítico, que pacientes internados graves con COVID-19 presentaron un aumento significativo de dímero-D y fibrinógeno, a diferencia de pacientes internados sin COVID-19.⁵

Vivas et al.⁶, en el 2020, documentan algunas recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19, partiendo de que la enfermedad en mención ha generado que muchos de los pacientes sufran un estado inflamatorio que condiciona un alto riesgo trombótico. Sin embargo, existe escasa información sobre cómo abordar el riesgo trombótico, la coagulopatía y el tratamiento anticoagulante de estos pacientes. Por otra parte, incluso los pacientes no infectados por COVID-19 sufren una tremenda influencia en su abordaje habitual por la situación sanitaria actual.⁶

El objetivo de este estudio, elaborado por el Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología, tiene como fin, ante la escasa información disponible, dar unas pautas sencillas de tratamiento con fármacos antitrombóticos”.⁶

Lo relevante de esta investigación es que al ser el *SARS-CoV2* una enfermedad nueva y muy agresiva, existe a nivel mundial muy poca información para abordar el riesgo trombótico, la coagulopatía y los tratamientos anticoagulantes de los pacientes que han sido infectados por esta enfermedad. Por tal razón, el artículo en referencia establece una serie de pasos sencillos para el abordaje y el tratamiento con fármacos antitrombóticos.⁶

Porres-Aguilar et al.⁷, en el 2020, desde el enfoque en tromboembolia venosa, trombopprofilaxis y anticoagulación, estudian las complicaciones trombóticas en la gravedad de COVID-19, estableciendo que la enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) está causada por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo y predispone a complicaciones trombóticas. En esta revisión se aborda de manera práctica la estrecha relación entre la tromboembolia venosa y la COVID-19, enfatizando aspectos epidemiológicos, factores de riesgo y trombopprofilaxis, así como potenciales opciones de anticoagulación.⁷

Esta publicación hace referencia a que la enfermedad del coronavirus predispone a complicaciones trombóticas y abarca de manera simple la estrecha relación entre la tromboembolia venosa y dicha patología, haciendo énfasis en la epidemiología, factores de riesgo y la trombopprofilaxis de la enfermedad.⁷

Kollias et al.⁸, en el 2020, investigan el riesgo tromboembólico y terapia anticoagulante en pacientes con COVID-19, estableciendo que la incidencia de tromboembolismo venoso

entre los pacientes con COVID-19, en unidades de cuidados intensivos, parece ser algo mayor en comparación con lo informado en otros estudios que incluyen pacientes con otras enfermedades. El dímero D podría ayudar en el reconocimiento temprano de estos pacientes de alto riesgo y también predecir el resultado.⁸

Los datos preliminares muestran que en pacientes con COVID-19 en estado grave, la terapia anticoagulante parece estar asociada con una menor mortalidad en la subpoblación que cumple con los criterios de coagulopatía inducida por sepsis o con dímero D notablemente elevado.⁸

En este estudio se resalta que los pacientes enfermos graves de COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos presentan un mayor riesgo de incidencia de tromboembolismo en comparación con pacientes que padecen otras patologías. Además, los investigadores del estudio hacen referencia de la importancia en la utilización del dímero D como un marcador de reconocimiento temprano en pacientes con alto riesgo. Lo descrito permite evidenciar que pacientes que logren iniciar una terapia temprana de anticoagulantes pueden lograr una menor incidencia de mortalidad.⁸

San Norberto et al.⁹, para el 2020, se refieren al manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19 de forma que recomiendan que todos los pacientes con infección por COVID-19 hospitalizados, tengan o no factores de riesgo protrombótico asociados, reciban profilaxis antitrombótica, si no existe contraindicación. En caso de pacientes ambulatorios, según perfil clínico e historial médico, se recomienda valorar tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM), en ausencia de contraindicación. Ante el diagnóstico de TVP en paciente con COVID-19, hospitalizado o ambulatorio, debe iniciarse

el tratamiento anticoagulante con HBPM a dosis terapéuticas. No existen interacciones farmacológicas descritas de las HPBM con los fármacos empleados contra el COVID-19.⁹

En este estudio los investigadores formularon una guía práctica clínica que tiene como objetivo ayudar al personal médico para abordar la profilaxis y tratamiento de la enfermedad trombótica venosa (ETEV) en los pacientes infectados por COVID-19.⁹

El protocolo de atención propuesto va dirigido a pacientes hospitalizados, así como para los pacientes ambulatorios, incluyendo recomendaciones y consejos sobre su seguimiento clínico y ecográfico.⁹

Está guía además recomienda la profilaxis antitrombótica en todos los pacientes infectados con COVID-19 hospitalizados que presenten o no factores de riesgo asociado.⁹

Manifiesta Benalcázar et al.¹⁰, en el 2020, señalan que no es nuevo todo sobre el *SARS-CoV-2* y la enfermedad tromboembólica venosa. En el contexto del *SARS-CoV-2*, si bien las heparinas han mostrado superioridad frente a otros fármacos por su efecto antiinflamatorio añadido, no se logra un consenso sobre su dosificación en los diferentes escenarios y, en condiciones de alta hospitalaria, la elección de la droga más idónea y la duración de la profilaxis farmacológica también han generado controversias y discrepancias.¹⁰

Tras una revisión exhaustiva y basada en la literatura publicada tanto en la era COVID-19 como en años pasados, presentamos para su discusión la escala de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) y el valor del dímero D como parámetros objetivos frente a las incertidumbres planteadas.¹⁰

Esta publicación trata sobre la alta predisposición genética de trombosis venosa que se ha evidenciado en la enfermedad por el *SARS-Cov-2*, la cual es de gran incidencia en estos

pacientes, evidenciando un alto índice de mortalidad. Además, el escrito de los investigadores sugiere el uso de escalas previamente validadas y manejadas para evaluar este riesgo tromboembólico venoso, el sangrado y las probabilidades de sospecha para la detección de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.¹⁰

Madrigal-Rojas et al.¹¹, en el 2020, revisan las manifestaciones clínicas y emiten consideraciones para el abordaje diagnóstico de COVID-19. Analizan que la coagulopatía asociada a la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus *SARS-CoV-2*, tiene implicaciones de pronóstico por ser responsable de alteraciones analíticas, como el aumento de dímero D, y manifestaciones trombóticas, fundamentalmente tromboembolismo venoso, que obligan a estrategias de tromboprofilaxis.¹¹

Los responsables de este estudio realizaron una revisión bibliográfica de las características clínicas más importantes de la infección por COVID-19, entre ellas las alteraciones analíticas como el aumento en el dímero D y eventos de tromboembolismo venoso que sugieren el establecimiento de estrategias de tromboprofilaxis en comparación con otras infecciones por coronavirus, como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), con enfoque clínico, diagnóstico y terapéutico.¹¹

Álvarez-Rodríguez et al.¹², para el 2020, investigan sobre el COVID-19 y la anticoagulación. La infección por *SARS-CoV-2* (COVID-19) se relaciona con un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica. Algunos autores recomiendan la anticoagulación en dosis terapéuticas, al menos en los pacientes más graves, práctica no exenta de riesgos, por lo que otros consensos solo recomiendan la profilaxis tromboembólica. La recomendación generalizada en pacientes previamente anticoagulados es el cambio del anticoagulante oral por heparina de bajo peso molecular (HBPM).¹²

Se muestra a dos pacientes ingresados por COVID-19 sin datos de gravedad, en los que se sustituye la anticoagulación (acenocumarol en un caso y rivaroxabán en el otro) por HBPM a dosis terapéuticas, presentando ambos sangrados abdominales.¹²

El antecedente del caso anterior hace referencia a la relación del COVID-19 y el aumento en el riesgo de enfermedad tromboembólica. Parte de los investigadores que participaron en él recomiendan la anticoagulación en dosis terapéuticas en los pacientes que se encuentran más gravemente enfermos, por otra parte, los consensos recomiendan la profilaxis tromboembólica.¹²

Los resultados de esta investigación en los dos pacientes enfermos no graves evidenciaron sangrados abdominales con el uso HBPM a dosis terapéuticas, siendo esta una complicación poco frecuente en pacientes anticoagulados sin infección por COVID-19.¹²

Guillermo-Esposito et al.¹³, en el 2021, presentaron una guía de profilaxia y tratamiento antitrombótico para pacientes con COVID-19, en la que se indica que el mejor enfoque terapéutico para prevenir eventos tromboticos en COVID-19 no ha sido determinado todavía y varias preguntas con respecto a la terapia de tromboprofilaxis, como el tiempo para iniciar la anticoagulación, tipo de anticoagulantes y regímenes de dosis, han surgido entre los médicos.

Para abordar estas preocupaciones, varias sociedades médicas han publicado documentos de posición para brindar la opinión de los expertos en trombosis sobre el manejo de la coagulopatía y trombosis asociadas con COVID-19. En línea con esto, el Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (Grupo CLAHT) ha constituido un panel de expertos en trombosis y hemostasia para discutir los datos disponibles sobre este tema.¹³

El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia actual con respecto al deterioro hemostático y el riesgo trombótico en COVID-19 y brindar una opinión cuidadosamente revisada de expertos latinoamericanos sobre la tromboprofilaxis y el manejo de eventos trombóticos y coagulopatía en pacientes con sospecha de COVID-19.¹³

Para atender estas preocupaciones, las sociedades médicas han publicado artículos referentes a este tema sustentados en la opinión de expertos en trombosis sobre el manejo de la coagulopatía y trombosis asociadas a COVID-19.¹³

1.5.3. Antecedentes nacionales.

Para Madrigal-Rojas (2021): “Los reportes de la enfermedad COVID-19 han puesto en evidencia un aumento en los eventos tromboembólicos en los pacientes hospitalizados.”¹¹

La revista científica de la Universidad Autónoma de Centro América en Costa Rica realiza una serie de recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de la respuesta inmune trombótica en pacientes con COVID-19, que son una serie de recomendaciones para el tratamiento con heparina de bajo peso molecular en pacientes hospitalizados con COVID-19, que están moderada y gravemente enfermos, los cuales presentaron una mejoría de la clínica cuando fueron abordados con esta terapia antitrombótica.¹¹

El Covid-19 es una enfermedad respiratoria con espectro amplio de severidad, desde una infección respiratoria superior sin complicaciones hasta un distres respiratorio agudo. Los hallazgos de laboratorio son variables en el tiempo siendo útil en el uso combinado y seriado de marcadores como la proteína C reactiva, eritrosedimentación, ferritina, interleukina 6, dímero D entre otras.¹¹

La Revista Médica de Costa Rica habla de la enfermedad por *SARS-CoV-2* como un padecimiento respiratorio con espectro amplio de severidad que va desde una infección de vías aéreas superiores hasta un distrés respiratorio agudo. Los síntomas más importantes son la fiebre, tos, disgeusia, hiposmia, disnea y fatiga. ¹¹

Los laboratorios son útiles en el uso combinado y seriado de marcadores como la proteína C reactiva, la eritrosedimentación, ferritina, interluquina 6, dímero D, etc. Con respecto al diagnóstico y tamizaje se debe juntar los datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y de laboratorio, la RTPCR es la prueba más utilizada para el diagnóstico. ¹¹

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Anatomía y fisiología del sistema venoso.

La literatura médica menciona que el sistema venoso se conforma por venas y vénulas, que son vasos de paredes delgadas, colapsables y distensibles. Las vénulas se encargan de recibir la sangre de los capilares y las venas transportan la sangre de regreso hacia el corazón. Este sistema venoso es de baja presión y cuando una persona se encuentra de pie, el flujo sanguíneo de las venas debe oponerse a los efectos de la gravedad. Las venas tienen válvulas que no permiten el flujo sanguíneo retrógrado y junto con el refuerzo de los músculos esqueléticos comprimen las venas de forma intermitente llevando la sangre de vuelta al corazón¹⁸.

El sistema venoso tiene dos sistemas que hay que diferenciar, el sistema venoso subcutáneo superficial en los miembros inferiores que contiene a la vena safena mayor y la vena safena menor que llevan la sangre desde la superficie a las venas más profundas¹⁸.

El sistema venoso profundo son estructuras venosas rodeadas de fascias que separan el tejido subcutáneo y el muscular, están en el interior de los músculos. Las venas que conforman el sistema venoso profundo son la ilíaca, poplítea y femoral profunda, estas venas discurren de manera paralela a las arterias correspondientes¹⁸.

2.1.2. Anatomía y fisiología del corazón.

El corazón es un órgano vital que se encuentra ubicado entre los pulmones en el espacio mediastínico intratorácico, se encuentra rodeado por el pericardio y consta de cuatro cavidades, dos aurículas, la derecha recibe sangre que retorna al corazón y la izquierda recibe sangre oxigenada por parte de los pulmones. Las otras dos cámaras son ventrículos, el

derecho que bombea sangre hasta los pulmones y el izquierdo bombea sangre a todo el sistema circulatorio.¹⁸

El flujo sanguíneo del corazón es controlado por las válvulas cardíacas, el cual se dirige desde las aurículas hacia los ventrículos por medio de las válvulas auriculoventriculares, del lado derecho del corazón hacia los pulmones por la válvula pulmonar y por medio de la válvula aórtica el flujo sanguíneo se dirige del lado izquierdo del corazón hacia la circulación sistémica.¹⁸

Las contracciones del efecto bomba del corazón se producen por la capa muscular del corazón, el miocardio. El ciclo cardíaco se divide en sístole, que es cuando los ventrículos se contraen, y diástole, cuando los ventrículos se relajan.¹⁸

El buen funcionamiento del corazón durante su trabajo depende de la precarga, que es el volumen de sangre que se bombea, y de la poscarga, que es cuando el corazón bombea la sangre fuera del corazón.¹⁸

2.2. Anatomía y fisiología de los pulmones.

Los pulmones se localizan a cada lado de la cavidad torácica, son blandos, esponjosos y de forma cónica. Se encuentran separados por el mediastino y su contenido.¹⁸

Los pulmones son el órgano funcional del sistema respiratorio, participan en el intercambio gaseoso con la sangre, para esto los alvéolos están en contacto con los capilares, los alvéolos son los encargados del paso de oxígeno desde el paso de aire a la sangre y el paso del dióxido de carbono de la sangre al aire. Además, los pulmones participan en la inactivación de sustancias vaso activas como la bradicinina, convierten a la angiotensina I en angiotensina II y almacenan sangre. Las células productoras de heparina se encuentran en

abundancia en los capilares pulmonares, donde puede encontrarse pequeños coágulos atrapados.¹⁸

2.2.1. Hemostasia.

La literatura médica define la hemostasia como la prevención de la pérdida de sangre al romperse un vaso, para alcanzar la hemostasia se debe pasar por los siguientes mecanismos: el espasmo vascular, la formación de un tapón de plaquetas y la formación de un coágulo de fibrina.¹⁸

2.2.2. Vasoespasmo.

El mecanismo del espasmo vascular se logra con el estímulo de un trauma, el cual logra la contracción del músculo liso de dicho vaso, haciendo que el flujo sanguíneo de ese vaso se reduzca inmediatamente. Este vasoespasmo es de forma transitoria y su duración es menor de un minuto. El tromboxano A₂ (TXA₂) es una prostaglandina liberada por las plaquetas, que junto a otros mediadores contribuyen a la vasoconstricción.¹⁸

2.2.4. Coagulación de la sangre.

La coagulación es un proceso que se da por medio de la activación de la vía intrínseca y la vía extrínseca. La vía intrínseca es lenta y se lleva a cabo en la sangre misma, la vía extrínseca se activa con alguna lesión en el vaso sanguíneo o de los tejidos que lo rodean y la liberación del factor tisular.¹⁸

En ambas vías los pasos finales tienen el mismo objetivo: la activación del factor x y la conversión de protrombina a trombina por medio del activador de protrombina en presencia

de cantidades suficientes de Ca^{2+} iónico. La trombina actúa como una enzima para convertir el fibrinógeno a fibrina, logrando estabilizar el coágulo.¹⁸

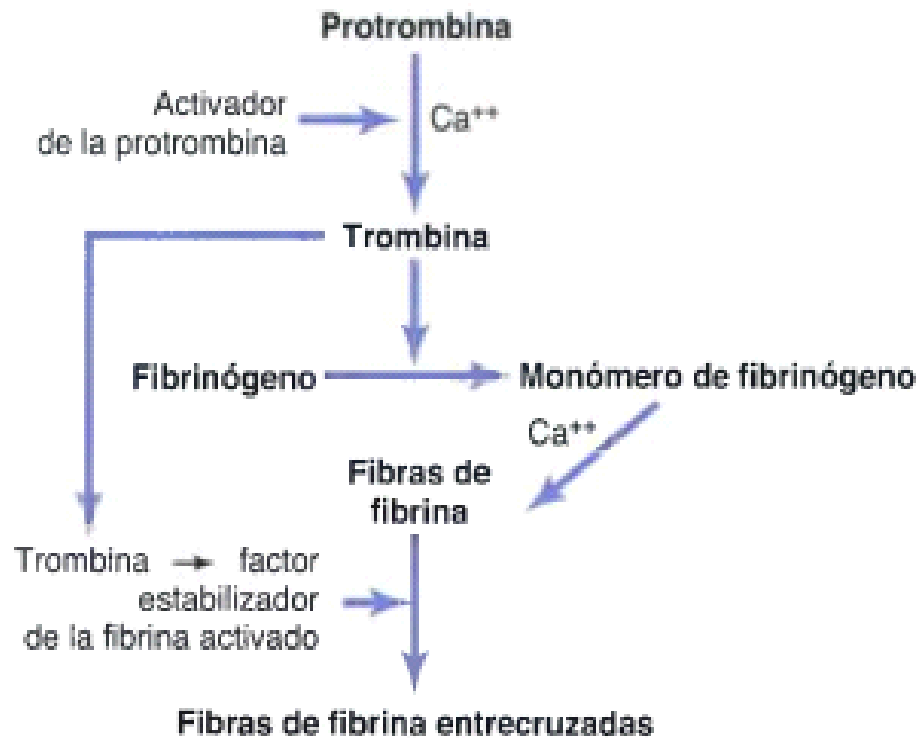


Figura 1. Esquema de la conversión de la protambina en trombina y de la polimerización del fibrinógeno.⁽¹⁹⁾

Los mecanismos de la coagulación son controlados por factores procoagulantes que favorecen la formación del coágulo y factores anticoagulantes que por el contrario inhiben su formación. Los factores procoagulantes se identifican con números romanos y llevan a cabo paso a paso el proceso de coagulación, la activación de estos factores de procoagulantes lleva a la activación de otro factor de manera secuencial, es decir, en cascada.¹⁸

La mayoría de los factores de la coagulación son proteínas sintetizadas por el hígado, la vitamina K es necesaria para la síntesis de los factores VII, IX, X, protrombina y proteína C,

el calcio (factor IV) es necesario en todos los pasos de la coagulación en excepción de los dos primeros.¹⁸

Factor de coagulación	Sinónimos
Fibrinógeno	Factor I
Protrombina	Factor II
Factor tisular	Factor III; tromboplastina tisular
Calcio	Factor IV
Factor V	Proacelerina; factor lábil; Ac-globulina (Ac-G)
Factor VII	Acelerador de la conversión de la protrombina sérica (SPCA); proconvertina; factor estable
Factor VIII	Factor antihemofílico (AHF); globulina antihemofílica (AHG); factor antihemofílico A
Factor IX	Componente tromboplastínico del plasma (PTC); factor de Christmas; factor antihemofílico B
Factor X	Factor de Stuart; factor de Stuart-Prower
Factor XI	Antecedente tromboplastínico del plasma (PTA); factor antihemofílico C
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina
Precalicreína	Factor de Fletcher
Cininógeno de masa molecular alta	Factor de Fitzgerald; CAPM (cininógeno de alto peso molecular)
Plaquetas	

Figura 2. Factores de la coagulación. ⁽¹⁹⁾

El proceso de coagulación sanguínea está regulado por múltiples anticoagulantes naturales, entre ellos la antitrombina III que inactiva los factores de la coagulación y neutraliza la trombina, la antitrombina III forma complejos con la heparina, potenciado su acción y de esta manera aporta protección contra la formación desmedida de trombos en el endotelio superficial.¹⁸

La proteína C es un anticoagulante que inactiva los factores V y VIII. La proteína S potencia la acción de la proteína C. La plasmina degrada la fibrina en productos que tienen acción anticoagulante.¹⁸

2.2.5 Vía extrínseca.

La vía extrínseca activa la protrombina por una lesión en la pared del vaso y se da liberación del factor tisular. Posteriormente se da la activación del factor X, con la intervención del factor VII y del factor tisular, que, en conjunto con los iones de calcio, realizan la acción enzimática activando del factor X (Xa).¹⁹

El efecto del factor Xa sobre la formación del activador de la protrombina: participación del factor V. El factor X activado se combina inmediatamente con los fosfolípidos tisulares que son parte de los factores tisulares o con fosfolípidos adicionales liberados por las plaquetas y también con el factor V para formar el complejo llamado activador de la protrombina. En unos pocos segundos, en presencia de iones calcio (Ca^{++}), esto divide la protrombina para formar la trombina, y tiene lugar el proceso de coagulación como se explicó antes.¹⁹

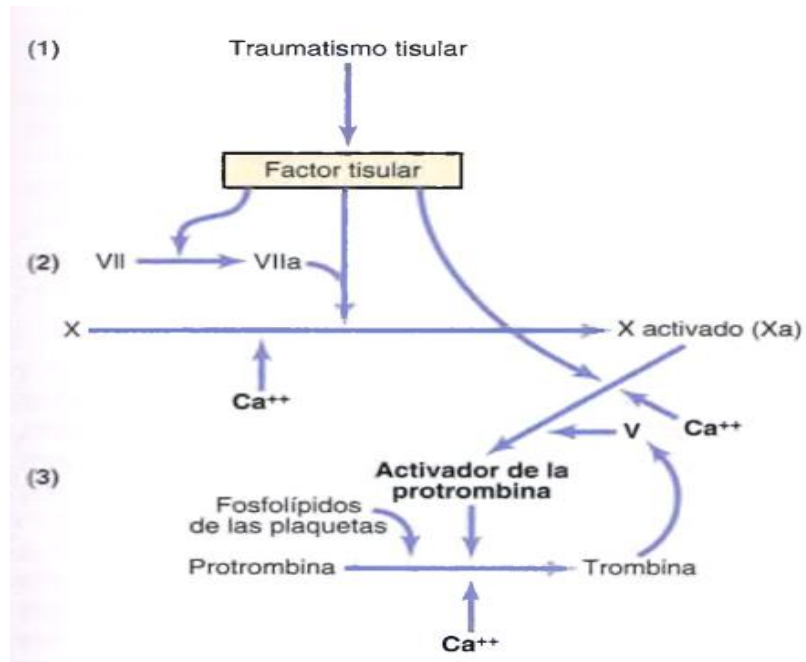


Figura 3. Vía extrínseca para la iniciación de la coagulación sanguínea.⁽¹⁹⁾

2.2.6. Vía intrínseca.

Para que los mecanismos de coagulación de la vía intrínseca inicien debe darse la activación de la protrombina ya sea con un traumatismo de la sangre o con la exposición de la sangre al colágeno a partir de una pared vascular sanguínea traumatizada.¹⁹

A partir de un traumatismo sanguíneo se va a provocar la activación del factor XII y la liberación de los fosfolípidos plaquetarios que van a iniciar una cascada secuencial de factores procoagulantes, para lograr la acción del factor X, que junto a la partición del factor V y las plaquetas van a formar el activador de protrombina que en presencia de calcio iónico induce la división de la protrombina para la formación de la trombina, logrando por medio de esta interacción la conversión del fibrinógeno en fibrina.¹⁹

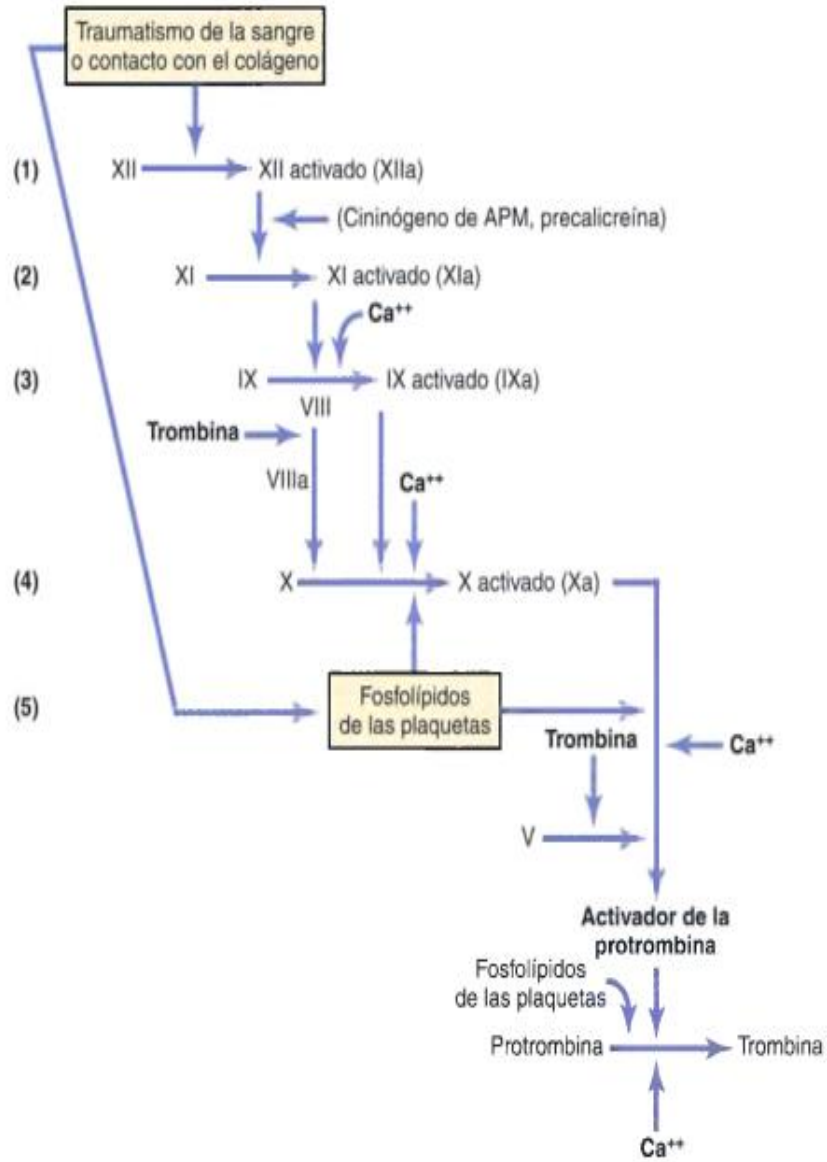


Figura 4. Vía intrínseca para la iniciación de la coagulación sanguínea. ⁽¹⁹⁾

2.2.7. Sistema inmunitario.

El sistema inmunitario es el encargado de defender de forma constante el organismo humano contra las bacterias, los virus, entre otros agentes patógenos. Además, defiende al organismo del desarrollo de células anómalas que pueden desarrollarse en el cuerpo, denominadas células cancerosas.¹⁸

El sistema inmune tiene la capacidad de identificar y diferenciar agentes extraños y no propios del organismo entre las que sí son moléculas innatas del cuerpo. La respuesta inmune se le denomina a la interacción coordinada de las células y las moléculas del sistema inmunitario.¹⁸

Los mecanismos de inmunidad se dividen en inmunidad innata o inmunidad adquirida. La inmunidad innata es la defensa de primera línea, es la resistencia natural que tiene un individuo desde que nace, esta inmunidad proporciona la defensa por mecanismos físicos, químicos y celulares que evitan la colonización, el ingreso y la diseminación de los microorganismos.¹⁸

La inmunidad adquirida es la de segunda línea de defensa, esta inmunidad hace un reconocimiento específico que le permite “recordar” al patógeno y una respuesta amplificada de sustancias extrañas llamadas antígenos.¹⁸

Existen dos respuestas de inmunidad adquirida: la humoral que es mediada por moléculas circulantes en la sangre, que defienden primordialmente contra microorganismos celulares y toxinas y la inmunidad celular, mediada por linfocitos T específicos y es la principal defensa contra los virus.¹⁸

2.2.3 Tapón plaquetario.

La formación del tapón plaquetario se inicia cuando las plaquetas entran en contacto con la pared del vaso. Las plaquetas, también llamadas trombocitos, son discos diminutos de 1 a 4 μm de diámetro, se forman en la médula ósea a partir de los megacariocitos, que son células extremadamente grandes de la serie hematopoyética de la médula ósea. La concentración normal de las plaquetas en la sangre está entre 150.000 y 300.000 por litro.¹⁹

Las plaquetas son atraídas a la lesión del vaso, estas se activan y varían la forma de discos lisos a esferas espiculadas, para quedar expuestas a los receptores de la superficie. Para que la adherencia plaquetaria se lleve a cabo necesita del factor de von Willebrand, esta molécula es producida por las células endoteliales de los vasos sanguíneos y circula en la sangre como una proteína transportadora para el factor de coagulación VIII.¹⁹

El factor de von Willebrand sintetiza grandes cantidades de adenosindifosfato (ADP) y tromboxano A₂, que en conjunto hacen que las plaquetas se adhieran a las ya existentes en el sitio de la lesión, formando de esta manera el tapón plaquetario. Lo siguiente será la formación de hebras de fibrina y trombina que se entrelazaran firmemente a las plaquetas y construyen un fuerte tapón, el cual al principio era inestable.¹⁹

2.2.8. Inmunidad mediada por células.

La inmunidad mediada por células tiene predominio de linfocitos T y de macrófagos efectores, los macrófagos se activan después de la exposición a las citoquinas de células T, en especial al IFN- γ .¹⁸

Los estadios iniciales de la inmunidad mediada por células están dirigidos por las células presentadoras de antígenos (APC) que exponen el patógeno a los linfocitos T helper, estos linfocitos se activan posterior al reconocimiento del antígeno, y por la inducción de la interleuquina 12 (IL-12).¹⁸

Es de esta manera que el linfocito T helper activado sintetiza IL2 e IL4, estas moléculas multiplican los linfocitos T helper que amplifican la respuesta. Después de la diferenciación de estas células T helper se induce la formación adicional de las citoquinas como la IFN- γ ,

reforzando la actividad de las células T citotóxicas y los macrófagos efectores que se encargan de fagocitar el microorganismo y destruirlo.¹⁸

2.2.9. Sistema del complemento.

Durante la respuesta inmunitaria humoral innata o adquirida, el sistema del complemento actúa como efecto primario, ante la activación de este sistema se generan mayores respuestas inflamatorias, lisis de células extrañas y un aumento de la fagocitosis.¹⁸

«Complemento» es un término global que describe un sistema de unas 20 proteínas, muchas de las cuales son precursoras enzimáticas. Los principales actores en este sistema son 11 proteínas denominadas C1 a C9, B y D. Todas ellas están presentes normalmente entre las proteínas plasmáticas del cuerpo, así como entre las proteínas que salen de los capilares hacia los espacios tisulares. Los precursores enzimáticos están normalmente inactivos, pero pueden activarse sobre todo mediante la conocida como vía clásica.¹⁹

2.2.10. Vía clásica del complemento.

Las proteínas de esta vía son de C1 a C9 sin ningún orden secuencial entre ellas durante la reacción enzimática, ya que C1 es seguido por C4, C2, C3 y C5.¹⁸

La vía clásica comienza cuando los anticuerpos que fijan el complemento (IgG o IgM) se unen a los antígenos. La formación de estos inmunocomplejos junto con el complemento activa una cascada de reacciones enzimáticas para formar proteínas del complemento modificadas (escidinas como la C3b, C3a y C5b).¹⁸

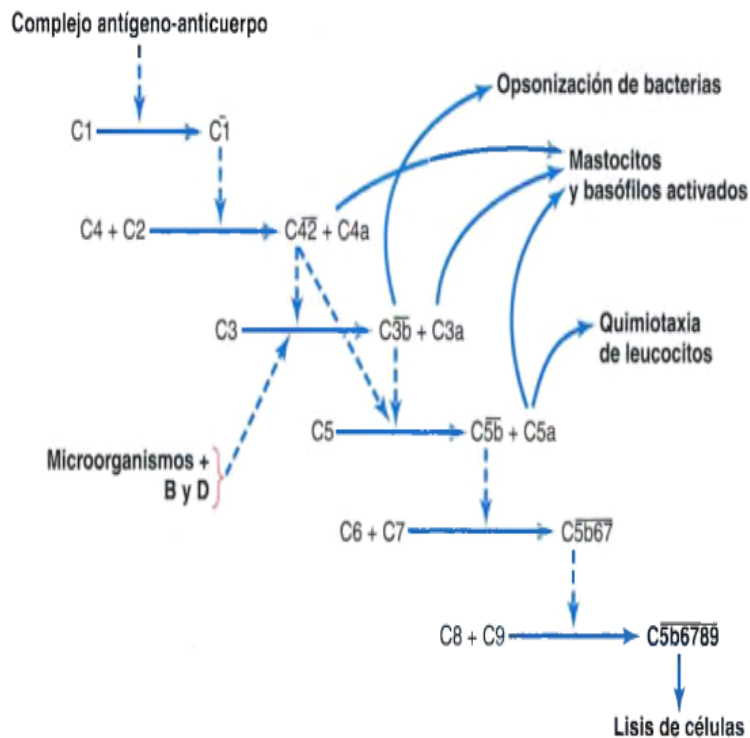


Figura 5. Cascada de reacciones durante la activación de la vía clásica del complemento. ⁽¹⁹⁾

2.2.11. Hipercoagulabilidad.

La hipercoagulabilidad es resultado de alteraciones que originan aumento de la función plaquetaria o que causan aceleración de la actividad del sistema de coagulación. El estado de hipercoagulabilidad fomenta el riesgo de la formación de trombos ya sea en la circulación arterial o venosa¹⁸.

2.2.12. Triada de Virchow.

Según la Triada de Virchow la trombosis venosa profunda se produce por tres mecanismos: estasis venosa, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad¹⁸.

2.2.13. Trombos y émbolos.

A la formación y la permanencia de un coágulo sanguíneo en un vaso se le denomina trombo. El flujo sanguíneo continuo puede provocar el desprendimiento haciendo que este fluya por la sangre libremente y a esto se le conoce como émbolos¹⁹.

2.2.14. Trombosis venosa.

El termino de trombosis venosa hace referencia a la presencia de un trombo en la vena y a la respuesta inflamatoria de la pared del vaso.¹⁸

2.2.15. Tromboembolismo pulmonar.

La Fundación Española del Corazón define el tromboembolismo pulmonar como la obstrucción o cierre de la arteria pulmonar por un trombo o émbolo que proviene de otra parte del cuerpo. Aproximadamente en un 95 % de todos los casos el coágulo se forma en las venas de los miembros inferiores y viaja hasta la arteria pulmonar. Con menos frecuencia puede tratarse de la formación de un émbolo gaseoso o un émbolo graso. La oclusión resultante de estos émbolos tiene una afectación especialmente en los pulmones y el corazón.²⁰

2.2.16. COVID-19.

Según el documento emitido para definiciones de la OMS el COVID-19 es una enfermedad originada por el *SARS-Cov-2*, un coronavirus nuevo, que no se había detectado antes en los seres humanos. En muchos de los casos el COVID-19 manifiesta síntomas leves como tos seca, cansancio, fiebre, aunque la fiebre es un síntoma que puede o no estar presente

en los adultos mayores. También se presentan otros síntomas leves como dolores y molestias, congestión nasal, secreción nasal, dolor de garganta y diarrea.²¹

Ciertos individuos se infectan y no asocian síntomas, no se sienten mal. La mayor parte de las personas tienden a recuperarse de la enfermedad sin necesitar algún un tratamiento. Alrededor de 1 de cada 6 personas con COVID-19 se enferman con gravedad y se presentan problemas para respirar.²¹

2.2.17. Estructura viral e infección en el hospedero.

La estructura del virus del *SARS-CoV-2* es esférica, rodeado de un ARN de cadena sencilla con polaridad positiva. Cuenta con la presencia de una envoltura lipídica que contiene tres proteínas: E (envoltura), M (membrana) S (espícula, que le da al virus apariencia de corona), estas proteínas son las encargadas de que se lleve a cabo la unión del virus con la célula hospedera, principalmente la proteína tipo S.²²

Por medio del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la proteína S se une a la célula del huésped, generando una replicación del genoma viral en la célula e induciendo posteriormente la liberación de los viriones al exterior de la célula.²²

El receptor ACE2 se puede localizar en múltiples partes del cuerpo humano como en las células del endotelio vascular, pulmón, corazón, cerebro, riñones, sistema gastrointestinal, hígado, faringe, etc.²²

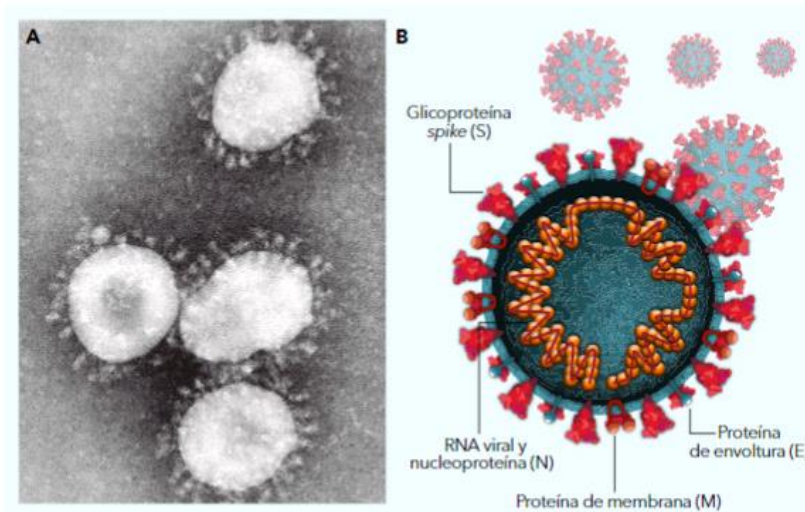


Figura 6. (A) Micrografía del virón. (B) Esquema de la estructura del SARS-COV-2. ⁽²²⁾

2.2.18. Fisiopatología del tromboembolismo pulmonar en relación con la infección por SARS-CoV-2.

La relación fisiopatológica del tromboembolismo pulmonar con la infección por SARS-CoV-2 parece estar asociada con el estado de hipercoagulabilidad²³.

La evidencia médica refiere que la respuesta inflamatoria sistémica y el daño endotelial asociados a la infección vírica potencian la activación de la coagulación con un aumento en la formación de trombina y la disminución de los anticoagulantes naturales de la sangre²³.

Esta interrelación del sistema inmune y las vías de coagulación de manera sobreexpresadas generan un desbalance y forman lo que se conoce como inmutrombosis asociada a infección viral, que pretende generar una barrera en contra de la infección por el patógeno.²³

Hay una activa intervención del sistema inmune en la formación del trombo, siendo una defensa para evitar la diseminación del patógeno.²⁴

Se han descrito diferentes fenómenos que se asocian a la coagulopatía por COVID-19, los cuales son²⁴:

- La interacción directa del virus con las células endoteliales, causa lesión endotelial y, por ende, activación de la cascada de coagulación, induciendo la formación de trombos micro y macro vasculares.²⁴
- Un sistema inmunológico sobre activado, los monocitos, los macrófagos, las células T y dendríticas son células hematopoyéticas que liberan citoquinas inflamatorias, que generan daño endotelial y un estado pro coagulante. La tormenta de citoquinas activa la cascada de coagulación vía factor tisular a nivel endotelial y en las células inflamatorias, favoreciendo el depósito de fibrina y la formación de trombos.²⁴

Las citoquinas responsables de la activación de la cascada de coagulación son la IL- 1, factor de necrosis tumoral (FNT) e IL-6. Se ha evidenciado que los niveles altos de IL-6 en los pacientes infectados por *SARS-CoV2* son indicadores del mal pronóstico para el paciente.²⁴

Es importante conocer que la IL-6 se encarga de estimular a nivel hepático la síntesis de fibrinógeno y trombopoyetina y a su vez estimula la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), provocando la inestabilidad de la barrera endotelial e induce la expresión de factor tisular por parte de los monocitos, activando la vía extrínseca de la coagulación.²⁴

- La activación leucocitaria después del contacto con el virus, que induce a tormenta de citoquinas y estado pro coagulante por medio de la liberación de factor tisular, trampas extracelulares de neutrófilos (malla de ADN que encierra histonas y proteínas antimicrobianas que son liberadas por los neutrófilos al espacio extracelular, que provocan trombosis intravascular), activación plaquetaria y la inactivación de vías anticoagulantes como: el inhibidor activador de plasminógeno-1(IAP-1), inhibidor de vía de factor tisular (IVFT), proteína C activada; y activación del complemento, con iniciación de vía de lecitina.²⁴

Estos mecanismos de inmunotrombosis descontrolados dan origen a la mencionada coagulopatía asociada al COVID-19.²⁴

En síntesis, la infección que se presenta de forma grave por COVID-19 se relaciona con las anomalías de la coagulación presentes en la CID clásica, pero con distintivos propios, que la hacen relevante, dada la alta incidencia de complicaciones tromboembólicas observadas en pacientes enfermos graves.²⁴

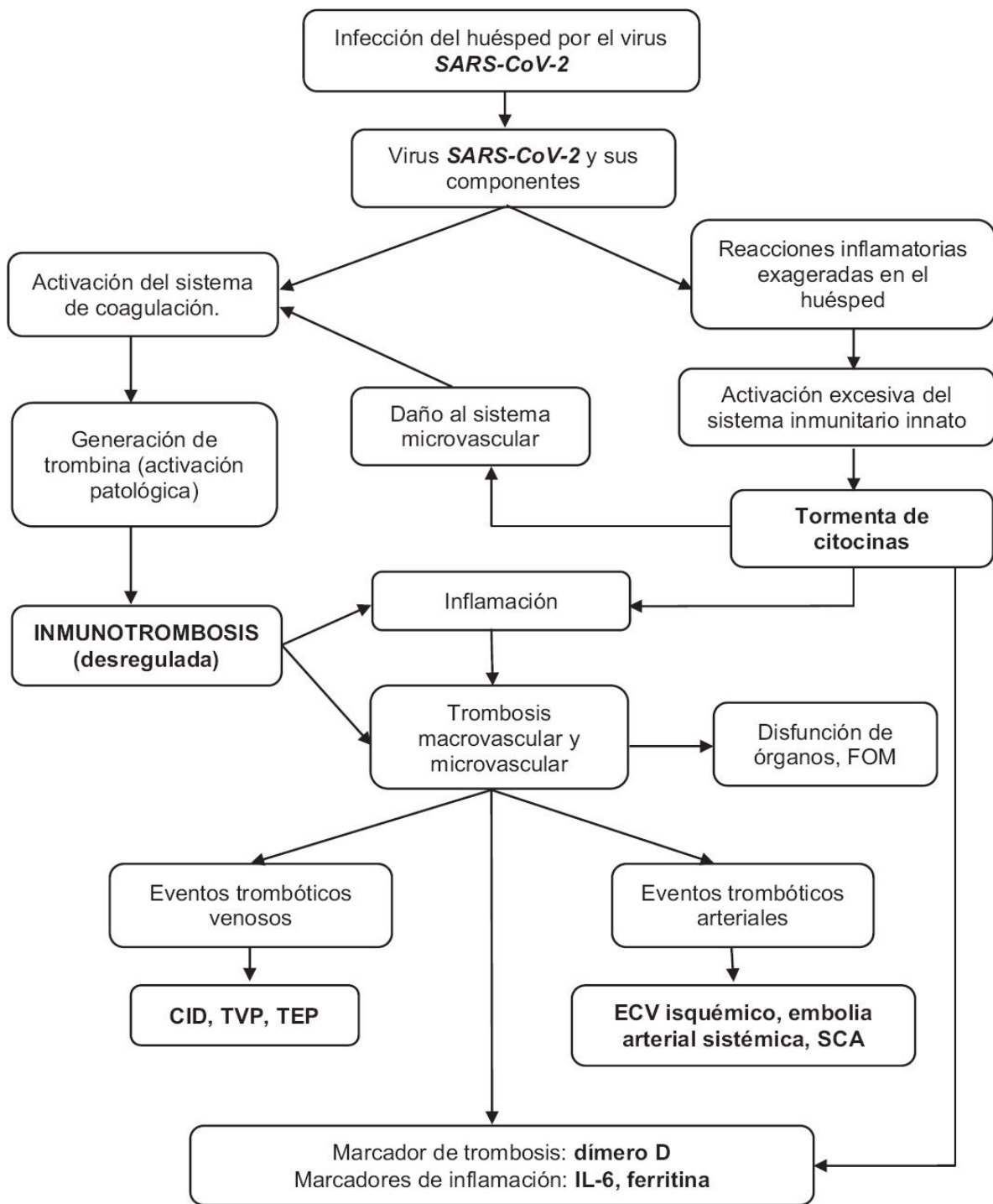


Figura 7. Fisiopatología de la coagulopatía en los pacientes con COVID-19.⁽²⁵⁾

2.2.19. Coagulación intravascular pulmonar (CIP).

La CIP se relaciona con la trombosis intrapulmonar y las microhemorragias, que se dan por medio de la lesión endotelial y el síndrome de activación de macrófagos por la infección por *SARS-CoV-2* a nivel de los neumocitos tipo II. Lo anterior provoca una lesión alveolar, hipoxemia, daño vascular extenso contiguo a los neumocitos y asocia trombosis. Además, producto de esta reacción inflamatoria se ve disminuido el IAP-1, provocando una elevación de plasmina, que se asocia a un aumento en la fibrinólisis. Se ha evidenciado que la plasmina genera una degradación de la proteína S del *SARS-CoV-2*, aumentando la virulencia del virus. La trombosis originada a nivel pulmonar puede provocar una trombosis sistémica, principalmente por la hipoxemia²⁶.

2.2.20. Dímero D ante el COVID- 19.

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina que aumenta en los episodios trombóticos, lo que indica fibrinólisis⁴.

Marcadores de laboratorio como la trombocitopenia y el aumento del dímero D en pacientes enfermos de COVID-19 se explican por la activación exagerada de la coagulación y aumento en la agregación plaquetaria. Inicialmente la coagulopatía en estos pacientes se asocia con la elevación del dímero D junto con los productos de degradación de fibrina/fibrinógeno, por otra parte, las anomalías del TP, TTPa y la disminución en el recuento plaquetario se dan de manera más tardía²⁷.

En los pacientes enfermos por COVID-19 se ha evidenciado niveles del dímero D altos y se asocian con un mal transcurso de la enfermedad, esta relación se debe a que se han encontrado niveles elevados en la mayoría de pacientes fallecidos por el virus²⁷.

En un estudio realizado por Yin y colaboradores en China se analizaron 449 pacientes con neumonía por COVID-19, evidenciando una mayor mortalidad a los 28 días en los pacientes que tenían elevación con inicial del dímero D²⁷.

Se ha sugerido que pacientes con niveles de dímero D elevados reciban como beneficio trombopprofilaxis, y ante un súbito deterioro respiratorio debe descartarse embolismo pulmonar.

El dímero D tiene utilidad como predictor de severidad y de mortalidad para los pacientes hospitalizados por COVID-19.

La sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo con niveles mayores o iguales a 1.5 ug/ml para trombo embolismo venoso fue de 85 %, 88.5 % y 94.7 % respectivamente. También se ha observado que hasta un 45 % de pacientes infectados por COVID-19 presentan niveles de dímero D aumentados, y cuando estos valores son mayores a 1000 ng/ml, tienen hasta 20 veces mayor probabilidad de muerte.²⁷

2.2.21. Fármacos anticoagulantes.

En varias patologías tromboembólicas lo que se quiere es poder enlentecer los procesos de la coagulación. Para este propósito se necesita implementar el uso medicamentos anticoagulantes.¹⁹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los anticoagulantes como fármacos que inhiben la formación de coágulos o provocan su destrucción.²¹

2.2.22. Heparina de bajo peso molecular.

Las HBPM son sustancias heterogéneas que se obtienen a partir de la heparina no fraccionada, mediante métodos enzimáticos, el resultado son productos estructuralmente diferentes que poseen capacidad anticoagulante.²⁸

2.2.23. Mecanismo de acción de la heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Las HBPM son heparinas vienen de las heparinas no fraccionadas, y se han conseguido cadenas más cortas, de menor peso molecular y con menos cargas negativas. Esto se lleva a cabo por escisión química o por escisión enzimática controlada de las heparinas no fraccionadas mediante una reacción de despolimerización. Es necesario que tengan mínimo el pentasacárido necesario para inhibir la coagulación.²⁸

Las moléculas de la HBPM tienden a tener un efecto más predecible que las no fraccionadas; de este modo se reducirán los efectos adversos producidos por las HNF y, por ende, requerirán menor monitorización de las dosis. Es por lo anterior que la HBPM sustituyera a las HNF en la clínica.²⁸

Estas moléculas son capaces de unirse solo al factor Xa, no van a unirse al factor IIa o trombina, ya que su cadena, al ser más corta, no alcanza para unirse a ambos factores.²⁸

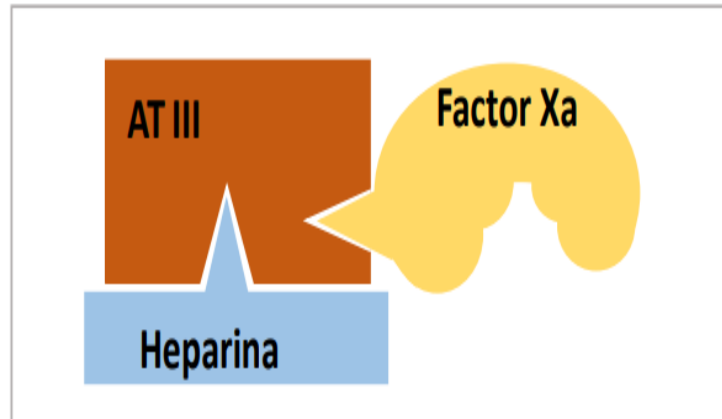


Figura 8. Mecanismo de acción de la HBPM.²⁸

2.2.24. Mecanismo de acción de la heparina no fraccionada (HNF).

El mecanismo de acción de la heparina no fraccionada se basa en unirse a la antitrombina III (ATIII), provocando un cambio conformacional en ella al hacer que se dé un aumento en su actividad inhibitoria sobre los factores de coagulación IIa (trombina) y Xa principalmente. La HNF se puede decir que actúa de manera indirecta al unirse a la ATIII.²⁸

Es indispensable que se forme un complejo terciario entre la heparina, ATIII y el factor IIa o trombina para acelerar la inactivación de la trombina o factor IIa por la ATIII. Por lo contrario, en la inhibición del factor Xa, no hace falta que se forme el complejo terciario, sino que bastaría con el cambio conformacional producido al unirse la heparina a la ATIII.²⁸

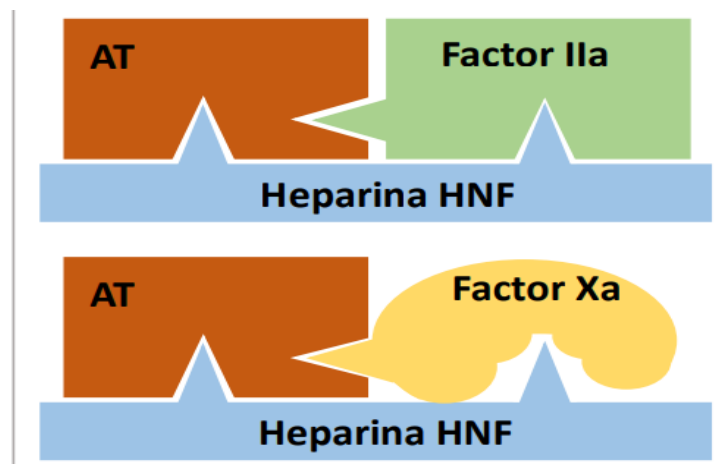


Figura 9. Mecanismo de acción de la HNF.²⁸

2.2.25. Inconvenientes del mecanismo de acción del HNF.

- La imposibilidad del complejo ATIII - HNF de inhibir a los factores de coagulación ya unidos en el coágulo.²⁸

- La gran heterogeneidad en su estructura (al ser tan grande), puede ocurrir que algunas cadenas de la heparina se unan a otras proteínas plasmáticas y estas asociaciones van a producir efectos adversos como, por ejemplo, efectos sobre el metabolismo óseo (osteoporosis, trombocitopenia inducida por heparina (HIT)) o incluso un efecto tan potente como anticoagulante que se requiera monitorización.²⁸

2.2.26. Antídoto.

El antídoto que se usa como tratamiento de elección ante una intoxicación con anticoagulantes tipo heparina es la protamina.²⁸

La protamina aporta grupos catiónicos básicos que neutralizan los grupos aniónicos ácidos de la heparina. Su administración debe ser vía intravenosa. Este antídoto debe usarse antes de las 8 horas desde la intoxicación. Tampoco se debe administrar más de 50 mg en dosis única.²⁸

2.2.27. Tromboprofilaxis.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica hace mención sobre la prevalencia de ETEV en los pacientes hospitalizados por patologías médicas agudas, siendo esta aproximadamente de 10-20 %, motivo por el que las guías de práctica clínica realizan una serie de recomendaciones en cuanto al uso de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes que tengan un alto riesgo trombótico, identificados por medio de escalas certificadas como la Padua, IMPROVE. Estas mismas recomendaciones son aplicables a los pacientes hospitalizados por COVID-19.²⁹

En un estudio realizado en 1026 pacientes hospitalizados con COVID-19, los investigadores evaluaron por medio de la escala de Padua el riesgo trombótico basal y

concluyeron que hasta el 40 % de los pacientes presentaba un riesgo alto de ETEV (score>4).²⁹

Por otra parte, una cohorte que se llevó a cabo en China de 449 pacientes con COVID-19 grave, donde a los pacientes se les administro heparina a dosis profilácticas durante siete días, presentaron una reducción no significativa de la mortalidad a los 28 días, pero en el subgrupo de pacientes con criterios de coagulopatía alcanzó significación inducida por sepsis o con DD muy elevado (>3mg/L).²⁹

Se han establecido diferentes documentos de consenso, los cuales han sido publicados y se plantea el uso temprano de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como primera opción para la tromboprofilaxis, siempre y cuando no existan contraindicaciones, en todo paciente que precise ingreso hospitalario por COVID-19, con mayor importancia en aquellos casos que requieran de ingreso en UCI.²⁹

Por otra parte, la profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente debería reservarse para los pacientes con contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica.²⁹

2.2.28. Anticoagulación en COVID-19.

En pacientes con COVID-19 la anticoagulación terapéutica se emplea en los diagnósticos confirmados de ETEV. Aunque algunos clínicos proponen el uso de anticoagulación terapéutica en los pacientes que se encuentren en estado crítico, aún sin la confirmación de ETEV, bajo una hipótesis sobre el viable beneficio para prevenir la trombosis microvascular²⁹.

Los tratamientos antivirales y los anticoagulantes orales, como los antagonistas de la vitamina K (AVK) y los de acción directa, presentan interacción farmacológica, lo que

impide el uso de estos medicamentos, aparte, la dificultad para poder realizar controles ambulatorios de manera periódica de la actividad de los AVK hace que la HBPM en monoterapia se considere el tratamiento anticoagulante de elección, esto se recomienda durante las primeras semanas después del episodio trombótico²⁹.

En el caso de pacientes hospitalizados por COVID-19 que tengan un tratamiento anticoagulante oral de base (fibrilación auricular, valvulopatía, ETEV, etc.), la recomendación es realizar el cambio a HBPM a dosis terapéuticas, con el objetivo de evitar las interacciones farmacológicas con los medicamentos utilizados para tratar el COVID-19 y facilitar el control de los pacientes hospitalizados graves o vulnerables. Este cambio se propone hasta que finalice el cuadro clínico o se dé el fin de la interacción farmacológica, tomando en cuenta la vida media de los fármacos que se administraron²⁹.

Los pacientes ingresados con infección por *SARS-CoV-2* en condición estable y que no reciban algún fármaco que cause interacción pueden continuar con el uso de su tratamiento anticoagulante habitual, aunque no existe evidencia ni un consenso claro al respecto²⁹.

2.2.29. Recomendaciones según las Guías sobre la Terapia Anticoagulante en COVID-19.

La Organización Mundial de la Salud formuló una guía provisional para abordar terapéuticamente el COVID-19, donde hace una recomendación sobre la tromboprolifaxis con heparinas de bajo peso molecular cada 24 horas o heparina no fraccionada cada 12 horas, con el uso de la HBPM se obtiene el beneficio de administrarla una vez al día, permitiendo que el personal médico tenga menor exposición al virus. Además, se conoce que la HBPM

no tiene interacciones farmacológicas con las terapias experimentales existentes contra esta enfermedad²⁷.

El uso de la HBPM ha evidenciado tener, aparte de los efectos antiinflamatorios, una disminución de la formación de trombina modificando los mecanismos de coagulación, anticomplemento y produce una regulación negativa de las concentraciones de IL-6²⁷.

Con respecto a la dosis recomendada para la tromboprolifaxis, esta debe ser con enoxaparina subcutánea (SC) de 40 mg al día con una tasa de filtración glomerular (TFG) > 30 mL/min, si la TFG es de 15 a 30 mL/min se recomienda 30 mg/día vía SC y en TFG < 15 mL/min o en terapia de sustitución renal se recomienda heparina no fraccionada por la menor eliminación a nivel renal²⁷.

En estos pacientes aún no se cuenta con la evidencia suficiente a favor o en contra de la administración de dosis intermedia o profiláctica. No se recomienda usar enoxaparina (1 mg/kg cada 12 horas) como anticoagulación terapéutica en COVID-19 de forma preventiva para la trombosis microvascular durante la infección severa o crítica²⁷.

Según Inclán Alarcón SI. et al. ²⁷, los protocolos de anticoagulación tienen una variación según cada institución, una recomendación es una dosis intermedia con heparinas de bajo peso molecular calculada a 0.5 mg/kg o dosis profiláctica dos veces al día. Realizar aumentos escalonados en la dosis de anticoagulante según los niveles del dímero D no tiene evidencia científica que respalde esta técnica terapéutica.

Realizar una individualización del riesgo trombótico y de sangrado es recomendable para la toma de decisión sobre tratamiento anticoagulante. “Por ejemplo, la guía francesa

recomienda anticoagulación terapéutica en todo paciente con fibrinógeno > 800 mg/dL o dímero D > 3000 ng/mL²⁷.

Se recomienda que los pacientes que se encuentran en tratamiento con anticoagulantes orales de uso crónico tengan un cambio a heparinas de bajo peso molecular durante la hospitalización, con la meta de prevenir interacciones farmacológicas, complicaciones hemorrágicas y facilitar el manejo de la terapia anticoagulante²⁷.

En el caso de pacientes que utilizan de forma crónica antiagregantes plaquetarios se recomienda no detener su uso, mientras tenga una prescripción específica. En los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, dispositivos ventriculares, fibrilación auricular valvular y síndrome antifosfolipídico se recomienda continuar el tratamiento con warfarina siempre que sea viable²⁷.

Existen antiagregantes y anticoagulantes como los antagonistas de vitamina K y apixabán, que inhiben el metabolismo de la CYP3A4, por lo que se recomienda que el uso combinado de estos fármacos sea de manera cautelosa.²⁷

Las recomendaciones del uso anticoagulante en dosis terapéuticas se dan con base en la alta sospecha clínica de trombosis del paciente, se debe prescribir estas dosis terapéuticas de anticoagulación hasta lograr descartar la complicación trombótica.²⁷

Se recomienda que los pacientes con clínica de trombosis o de alta sospecha reciban enoxaparina 1 mg/kg SC cada 12 horas o 1.5 mg/kg SC cada 24 horas y seguir el tratamiento como mínimo tres meses en pacientes con diagnóstico establecido de trombosis.²⁷

Las recomendaciones que se dan para el egreso de los pacientes hospitalizados se asocian al riesgo trombótico por enfermedad aguda que se extiende incluso de 45 a 90 días después

del alta, por lo que se debe ampliar durante este periodo el esquema de anticoagulación considerando el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa de cada paciente con HBPM o con anticoagulantes orales.²⁷

Además, para la anticoagulación de tipo ambulatoria se hace una serie de recomendaciones a los pacientes como: mantenerse bien hidratados, con deambulaci3n, cambios de posici3n de manera constante y ejercicios de las extremidades inferiores.²⁷

La Sociedad Espa1ola de Trombosis y Hemostasia (SETH) realiza una serie de recomendaciones, dentro de las cuales se encuentra que todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 que no tengan factores de riesgo para trombosis deben recibir dosis profil3cticas de HBPM de forma temprana, si no hay contraindicaci3n.²⁵

Esta entidad menciona que para el tratamiento profil3ctico se indicará enoxaparina, tinzaparina o bemiparina a dosis usuales, considerando el aclaramiento de creatinina. En los pacientes que presenten alergia a la heparina o de trombocitopenia inducida por heparina se recomienda utilizar fondaparinux, tomando siempre en cuenta el aclaramiento de creatinina.²⁵

La SETH hace énfasis en la importancia de identificar otros factores de mayor riesgo para el desarrollo de trombosis, como formas de COVID-19 grave: proteína C reactiva (PCR) > 150 mg/L, dímero D > 1500 ng/mL, ferritina > 1000 ng/mL, linfocitopenia < $800 \times 10^6/L$, IL-6 > 40 pg/mL.²⁵

En el COVID-19, cuando se presenta en formas no graves, se va a considerar como factores de mayor riesgo: el dímero D > 3000 ng/ml, antecedentes personales o familiares de enfermedad tromb3tica venosa, antecedentes personales de enfermedad tromb3tica arterial,

trombofilia biológica conocida, cirugía reciente, gestación y terapia hormonal sustitutiva. Los pacientes no graves con COVID-19, pero que tengan estos criterios, deberán recibir HBPM de forma profiláctica.²⁵

También la SETH refiere que es importante mantener, en todos los casos, la profilaxis durante la estancia hospitalaria. Cuando el paciente es dado de alta, indica administrar HBPM en pacientes que se vean obligados a estar encamados o con restricción de la movilidad, y en aquellas personas que presenten persistencia de los factores de riesgo para desarrollar trombosis, la administración sería por lo menos una semana o hasta que se dé una adecuada movilidad.²⁵

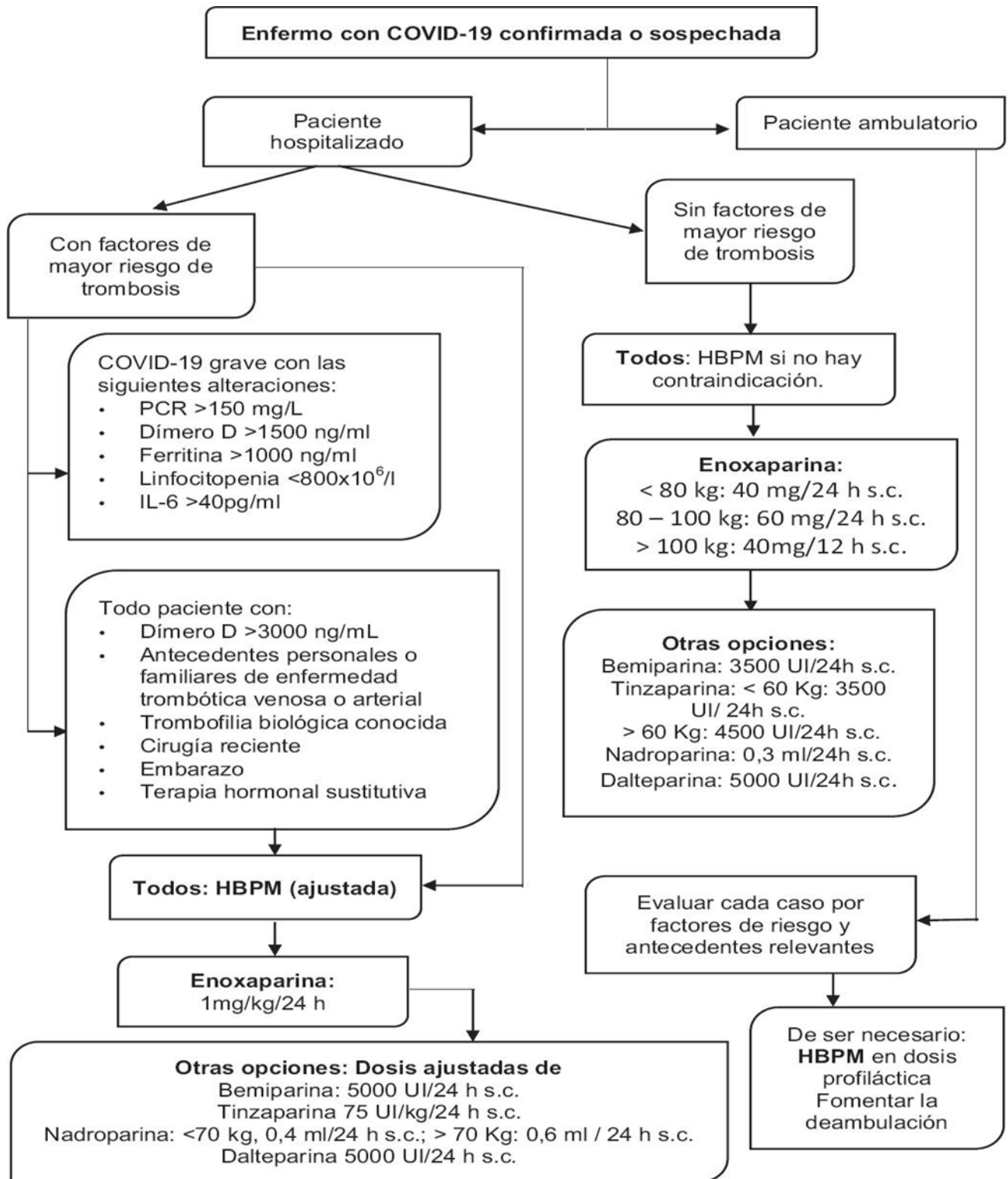


Figura 10. Resumen del abordaje inicial para la elección del tratamiento anticoagulante profiláctico y terapéutico en los pacientes con COVID-19.²⁵

2.2.30. Eficacia del tratamiento anticoagulante con HBPM y COVID-19.

Las personas enfermas por el virus *SARS-CoV-2* asocian un riesgo elevado de ETEV, estos pacientes en situación crítica requieren de estrategias efectivas de prevención. Se realizaron estudios en la ciudad de Wuhan que evidenciaron la alta incidencia de ETEV (hasta el 20 % de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos) asociada con una elevada mortalidad.⁶

Estos estudios establecen una serie de recomendaciones donde proponen considerar dosis profilácticas de HBPM a los pacientes que requieran ingreso hospitalario, que no tengan contraindicaciones (como hemorragia activa o recuento plaquetario $< 25 \times 10^9 /l$), realizando ajuste en las dosis para los pacientes con un aumento franco de dímero D y que presentan criterios de gravedad.⁶

Las investigaciones realizadas del *SARS-CoV-2* llegaron a la conclusión de que el tratamiento inicial con HBPM reduce la mortalidad hasta 48 % a los 7 días y un 37 % a los 28 días, obteniendo una mejoría significativa del cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de O₂ (PaO₂/FiO₂) al atenuar la formación de microtrombos y la coagulopatía pulmonar asociada.⁶

Además, los estudios realizados en la ciudad de Whuan utilizaron en todos los casos la heparina de bajo peso molecular (HBPM) como la enoxaparina en dosis de 40-60 mg/día durante al menos 7 días de forma profiláctica durante el ingreso hospitalario de estos pacientes.⁶

Las investigaciones concluyeron que el tratamiento con HBPM disminuye la generación de trombina y la posibilidad de que se dé un nuevo evento tromboembólico venoso como el

TEP. Por otra parte, se evidenciaron las propiedades antiinflamatorias de la HBPM, siendo este un efecto beneficioso que aporta un mejor control de la enfermedad, debido a la exacerbación de citocinas proinflamatorias.⁶

De acuerdo con la inmunotrombosis que se da en estos pacientes, el bloqueo de la trombina por la HBPM permite que se dé la amortiguación de la respuesta inflamatoria y, por ende, reducir el daño endotelial. Entre las investigaciones más recientes se hizo un estudio con 449 pacientes, donde se observó una reducción de la mortalidad con la HBPM en los pacientes que cumplían criterios de elevación de dímero D > 6 veces según el rango normal.⁶

Villacast J.⁶ realiza una propuesta terapéutica con base en el algoritmo de abordaje en estos pacientes:

- El primer paso es prescribir HBPM a todos los pacientes que necesiten ingreso hospitalario, con dosis calculadas al peso para los pacientes con índice de masa corporal > 35 y habiendo valorado el riesgo hemorrágico y la cifra basal de plaquetas.⁶
- También valorar el riesgo tromboembólico del paciente y la gravedad de la enfermedad por COVID-19, de esta manera se pautará una dosis de HBPM intermedia/extendida o terapéutica; sin embargo, no se ha establecido evidencia al respecto, ya que esta expresa una reducción de la mortalidad con la HBPM que se dio cuando se utilizó dosis intermedias.⁶
- Se recomienda además monitorizar parámetros proinflamatorios y hemostáticos cada 24-48 h (según la gravedad clínica del paciente), estos parámetros permiten reevaluar el riesgo del paciente y, por lo tanto, la dosis de HBPM.⁶

- A los pacientes que se encuentren estables se permitirá el alta hospitalaria, en estos individuos se debe tomar en consideración la posible fase de convalecencia en domicilio, que puede predisponer a un aumento de eventos tromboembólicos y la mortalidad que esa inmovilización conlleva, es por eso que se recomienda continuar el uso de la HBPM en dosis profilácticas durante 7-10 días tras el alta.⁶
- Por establecido el diagnóstico de ETEV, se recomienda administrar HBPM a dosis terapéutica, de ser posible se puede realizar una determinación de anti-Xa a las 48 h del inicio de la anticoagulación, con el objetivo de asegurar la eficacia y reducir el riesgo hemorrágico.⁶

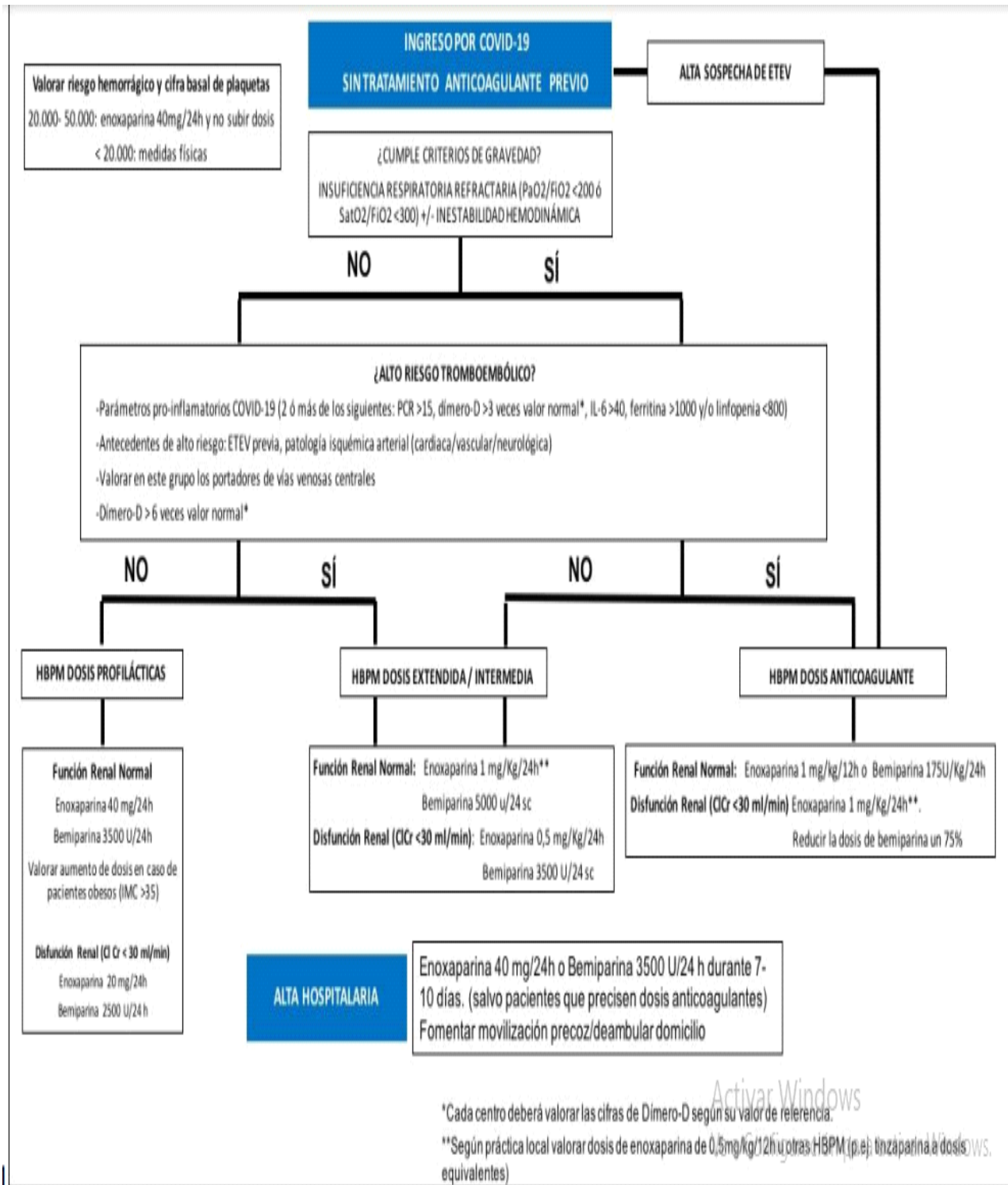


Figura 11. Algoritmo del uso de la heparina. (6)

2.2.31. Resumen de recomendaciones de anticoagulación y tromboprofilaxis según guías actuales.

En la actualidad existen diferentes recomendaciones sobre anticoagulación y tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19 que presentan un cuadro agudo hospitalizados, así como en pacientes con estados más críticos. A continuación, se presenta una tabla resumen con objetivo de dar información puntual de las recomendaciones que plantean las guías internacionales dadas por los principales entes a nivel mundial^{21,29,32,34}:

Tabla 3. Recomendaciones de las organizaciones internacionales y sociedades científicas sobre la tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19. ^{21, 29, 32, 34.}

Organización / Sociedad científica	Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽²¹⁾	Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) ⁽²⁹⁾	Sociedad Americana de Hematología (ASH) ⁽³²⁾	Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología ⁽³⁴⁾
Recomendación de tromboprofilaxis	Se recomienda el uso preferiblemente HBPM sobre la HNF, sin embargo, recomienda su uso en dosis de 5000 UI/12h. La compresión neumática intermitente si hay contraindicación de anticoagulación	Se recomienda en pacientes con enfermedad leve estratificar de manera individualizada el riesgo trombótico y hemorrágico. Pacientes hospitalizados, en unidades moderadas o UCI.	Para los pacientes con COVID-19 hospitalizados, en unidades moderadas o UCI se recomienda dosis profilácticas estándar con HBPM de preferencia o HNF, a menos que exista alguna	Se recomienda que todos los pacientes hospitalizados reciban HBPM, se recomienda realizar un ajuste de dosis en IMC > 35 y tras una valoración del riesgo hemorrágico y el recuento plaquetario.

	farmacológica.	<p>Se recomienda dosis profilácticas estándar con HBPM de preferencia o HNF. La tromboprofilaxis mecánica (compresión neumática intermitente) si la anticoagulación farmacológica está contraindicada. No se recomienda anticoagulación terapéutica o dosis intermedias en ausencia de ETEV confirmada. Además, se recomienda valorar la necesidad de extender al egreso la profilaxis por 45 días según riesgo trombótico.</p>	<p>contraindicación (sangrado activo y recuento de plaquetas $<25 \times 10^9/L$). No se recomienda anticoagulación terapéutica o dosis intermedias en ausencia de ETEV confirmada. Al alta considerar profilaxis farmacológica hasta 45 días después. Todos los pacientes hospitalizados deben recibir tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o fondaparinux (de preferencia frente a HNF para reducir el contacto), a menos que exista un mayor riesgo de hemorragia. Fondaparinux en casos de trombocitopenia</p>	<p>En los pacientes que cumplen criterios de gravedad y alto riesgo trombótico se recomienda HBPM a dosis intermedia /extendida o terapéutica, previa valoración de riesgo hemorrágico.</p>
--	----------------	---	---	---

			<p>inducida por heparina.</p> <p>La tromboprofilaxis mecánica es recomendada si la anticoagulación farmacológica está contraindicada.</p> <p>No se recomienda la anticoagulación a dosis terapéuticas en ausencia de ETEV confirmada.</p>	
--	--	--	---	--

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3. Marco metodológico de la investigación

3.1. Tipo de investigación.

El diseño del enfoque cualitativo aplicado a la investigación corresponde a la teoría fundamentada que desarrolla una acción explicativa sobre el fenómeno planteado en la pregunta de la investigación, va a ejercer un ejercicio sobre la comunidad médica costarricense por efectos narrativos de todos los antecedentes y el marco teórico.

3.2. Fuentes de información.

Para el tipo de enfoque y diseño cualitativo las fuentes de información utilizadas fueron:

- **Publisher MEDLINE (PubMed):** Es un sistema de búsqueda en internet desarrollado en la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU., que permite el acceso libre a la base de datos MEDLINE, además de revistas científicas de gran calidad.
- **ELSIEVER:** Es una casa editorial familiar holandesa fundada en 1580, líder en la publicación de libros, revistas de medicina y ciencias de la salud.
- **Scientific Electronic Library Online (SCIELO):** Es un modelo cooperativo descentralizado que reúne colecciones nacionales y temáticas de revistas que cumplen criterios de calidad.
- **Google Académico:** Es un buscador que permite identificar artículos académicos, libros, revistas, tesis, editoriales universitarias, asociación de profesionales, entre otras entidades académicas.

En el diseño de investigación de tipo cualitativo se da a entender las poblaciones utilizadas para explicar el fenómeno de tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19, en

las personas mayores, el tipo de muestra es narrativa de los antecedentes encontrados, donde se especifica el mejor abordaje terapéutico y profiláctico con HBPM como un anticoagulante eficaz y seguro.

3.3 Criterios de búsqueda.

3.3.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes enfermos de COVID-19.
- Personas adultas y de edad geriátrica.
- Individuos con la complicación de tromboembolismo pulmonar.
- Los valores elevados de dímero D como un mal pronóstico y una alta mortalidad en estos pacientes.
- Revisión de guías con recomendaciones para el tratamiento con anticoagulantes.

3.3.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes que presentan tromboembolismo pulmonar por otras enfermedades que no corresponden a COVID-19.
- No se determina la trombosis arterial ni ninguna otra trombosis venosa a parte del tromboembolismo pulmonar.
- Ni pacientes pediátricos ni adolescentes son tomados en cuenta en este análisis.

3.4. Análisis de la información.

La presente investigación se basa en describir, exponer, explicar y plantear el fenómeno del tromboembolismo pulmonar en personas mayores infectadas por *SARS-CoV-2* y a la elección del mejor abordaje terapéutico de estos pacientes, por lo tanto, el enfoque que se le da a esta investigación es de tipo cualitativo.

3.5. Clasificación de la información según niveles de evidencia.

Tabla 4. Variables de la investigación.

Objetivo	Categoría de análisis	Subcategorías	Definición conceptual	Instrumento	Ítem
Plantear los mecanismos fisiopatológicos del TEP en pacientes infectados por SARS-CoV-2.	Conocer cuáles son los mecanismos fisiopatológicos que se asocian al TEP en pacientes COVID-19.	Tromboembolismo pulmonar.	Es la obstrucción o cierre de la arteria pulmonar por un trombo o émbolo que proviene de otra parte del cuerpo.	Porth. Libro de Fisiopatología.	A
Exponer los niveles del dímero-D y el riesgo de tromboembolismo pulmonar en los pacientes hospitalizados por COVID-19.	Mostrar la importancia de valorar los niveles elevados del dímero-D en el transcurso de la enfermedad por COVID-19.	Dímero- D.	Es un producto de degradación de la fibrina que aumenta en los episodios trombóticos, lo que indica fibrinólisis.	ELSIVER	B
Presentar las recomendaciones terapéuticas de anticoagulación y tromboprofilaxis según las guías actuales.	Exponer cuáles son las recomendaciones terapéuticas de anticoagulación y tromboprofilaxis según las guías actuales para el	Anticoagulantes.	Los anticoagulantes son fármacos que inhiben la formación de coágulos o provocan su destrucción.	Google Académico	C

	manejo del TEP en pacientes infectados por SARS-CoV-2.				
Explicar si la heparina de bajo peso molecular (HBM) es el mejor tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19.	Describir el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBM) como el mejor tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19, según las diferentes guías de recomendación.	Heparina de bajo peso molecular.	Son sustancias heterogéneas obtenidas a partir de la heparina no fraccionada, mediante métodos enzimáticos obtiene productos estructuralmente diferentes que poseen capacidad anticoagulante.	Google Académico.	D

Fuente: Elaboración propia.

3.6. Procedimiento y recolección de análisis de datos.

La recolección de datos se obtuvo de sitios de mayor renombre y prestigio a nivel mundial referente a información médica actualizada, como: PubMed, ELSIVER, SCIELO, Google Académico, de los años descritos del 2020 al 2021, donde se explica con detalle cada uno de los objetivos planteados en esta investigación, que describe de manera científica y puntual el fenómeno desarrollado en esta investigación.

Los análisis de datos se harán de tipo descriptivos, narrativos, ya que la investigación es de tipo cualitativo.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

4. Análisis de resultados.

4.1. Aspectos importantes sobre las condiciones fisiopatológicas generales del tromboembolismo pulmonar como resultado del COVID-19.

Jayarangaiah et al.²⁴ se refieren al síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (*SARS-CoV2*) como un importante brote que fue provocado por la enfermedad por coronavirus 2019 o bien COVID-19, virus que ocasionó grandes desafíos en los trabajadores de la salud para priorizar la vida de los pacientes afectados por esta mortal enfermedad.

Dentro de estos desafíos se encontró entender la fisiopatología del virus asociada a la manifestación del tromboembolismo pulmonar, es así como surgen amplias dudas sobre la patogénesis de este virus; gracias a la rápida difusión de investigaciones, se conoce ahora que COVID-19 es una enfermedad sistémica caracterizada por un sistema inmunitario desregulado y un estado de hipercoagulabilidad.

Jayarangaiah et al.²⁴ han descrito diferentes fenómenos que se asocian a la coagulopatía por COVID-19, los cuales son:

- Una interacción directa del virus con las células endoteliales, que causa lesión endotelial y, por ende, activación de la cascada de coagulación, induciendo la formación de trombos micro y macro vasculares²⁴.
- Un sistema inmunológico sobre activado, los monocitos, los macrófagos, las células T y dendríticas son células hematopoyéticas que liberan citoquinas inflamatorias, que generan daño endotelial y un estado pro coagulante. La tormenta de citoquinas, activa la cascada de coagulación vía factor tisular a nivel endotelial y en las células inflamatorias, favoreciendo el depósito de fibrina y la formación de trombos. Las

citoquinas responsables de la activación de la cascada de coagulación son la IL- 1, factor de necrosis tumoral (FNT) e IL-6. Se ha evidenciado que los niveles altos de IL-6 en los pacientes infectados por *SARS-CoV2* son indicadores del mal pronóstico para el paciente²⁴.

Es importante conocer que la IL-6 se encarga de estimular a nivel hepático la síntesis de fibrinógeno y trombopoyetina y a su vez estimula la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), provocando la inestabilidad de la barrera endotelial e induce la expresión de factor tisular por parte de los monocitos, activando la vía extrínseca de la coagulación²⁴.

- Una activación leucocitaria después del contacto con el virus, que induce a tormenta de citoquinas y estado procoagulante por medio de la liberación de factor tisular, trampas extracelulares de neutrófilos (malla de ADN que encierra histonas y proteínas antimicrobianas que son liberadas por los neutrófilos al espacio extracelular, que provocan trombosis intravascular), activación plaquetaria y la inactivación de vías anticoagulantes como: el inhibidor activador de plasminógeno-1(IAP-1), inhibidor de vía de factor tisular (IVFT), proteína C activada; y activación del complemento, con iniciación de vía de lecitina²⁴.
- También se considera como causa posible de coagulopatía asociada al COVID-19, la hipoxia, que es típica de la neumonía grave. Como respuesta celular a la hipoxia se activan factores transcripcionales como el complejo activador de proteína-1 (AP-1), factor de crecimiento de respuesta temprana-1 (Egr-1), NF-B y factores inducidos por hipoxia (HIF). Dentro de los factores más estudiados se encuentra el HIF-1 que, bajo

condiciones de hipoxia, es responsable de la activación de una serie de proteínas implicadas en el mantenimiento de la homeostasis vascular²⁴.

Franco-Moreno et al.²³, en su investigación, dicen que los eventos trombóticos arteriales y venosos son complicaciones importantes que surgen en pacientes enfermos de COVID-19. El dímero D tiende a aumentar junto con los productos de degradación de la fibrina y la prolongación de protombina y están directamente relacionados con un mal pronóstico en estos pacientes.

Una de las manifestaciones trombóticas que se presenta en pacientes con coronavirus 2019 es la embolia pulmonar, con un importante incremento en los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos. Brotes pasados de *SARS-CoV-1* y el síndrome respiratorio del Medio Oriente se han asociado con un mayor riesgo de trombosis, pero aun así la experiencia anterior con estos coronavirus, no permitió una buena documentación de las características fisiopatológicas de la EP en la infección por *SARS-CoV-2*²³.

Existen varias hipótesis sobre las características fisiopatológicas de la EP en pacientes con COVID-19 ya que son diferentes a las de los pacientes sin COVID-19. Dentro de estas hipótesis se encuentran una respuesta inflamatoria severa que conduce a la tromboinflamación local por mecanismos como la activación del complemento, una tormenta de citocinas, endotelitis y activación de la cascada de la coagulación²³.

Franco-Moreno et al.²³ indican además que el estado de hipercoagulabilidad es el proceso fisiopatológico con más relación del TEP con la infección *SARS-COV-2*, además señala que estudios recientes han comprobado que los niveles del marcador dímero D superiores a 1.000 ng/ml en pacientes con COVID-19 funcionan como indicador importante de mortalidad.

También describen que la respuesta inflamatoria sistémica y el daño del endotelio relacionado a la infección vírica producen la activación de la cascada de coagulación, con un incremento en la formación de trombina y una disminución de los anticoagulantes naturales del cuerpo. A esta relación entre el sistema inmune y el sistema de coagulación con respuesta para evitar la propagación de una infección vírica se le conoce como inmunotrombosis.

Figura 12: Características de la coagulopatía asociada a COVID-19. ²⁹

La coagulopatía asociada a la COVID-19 se caracteriza por elevación del fibrinógeno y del DD, discreta elevación del TP y el TTPa, y leve trombocitopenia en las primeras etapas de la enfermedad (2-8,11,12,16,20-22)

Los niveles de IL-6 muestran una correlación positiva con el aumento del fibrinógeno (16)

La coagulopatía parece estar relacionada con la gravedad de la enfermedad y la inflamación asociada, y no con la actividad viral intrínseca (11)

El DD elevado al ingreso se asocia con una mayor mortalidad (6)

El aumento progresivo del DD durante la hospitalización se asocia con fallo multiorgánico y CID (11)

Los datos sobre las manifestaciones hemorrágicas en la COVID-19 son muy escasos, aunque parecen no ser comunes a pesar de la coagulopatía (2-5,7-9,21)

Yuki K et al.³⁶, en su investigación, dicen que el *SARS-CoV-2* es un virus que penetra las células epiteliales de los alveolos por medio del receptor de superficie de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el daño endotelial que produce activa el FT, que genera trombina a partir de la protrombina por acción del factor X activado; las plaquetas circulantes activadas se agregan y proporcionan la superficie fosfolipídica adecuada que

permite la adhesión de los diferentes compuestos de la cascada de la coagulación con la generación de gran cantidad de trombina.

Además, por medio de la replicación viral se desencadena la activación del complemento, con la formación de C3a, C5a, que logran reunir neutrófilos, macrófagos, linfocitos y monocitos, que a su vez provocan una gran liberación de citoquinas proinflamatorias (IL1, IL6, IL8 e interferón γ) que logran la expresión del factor tisular (FT) de trombomodulina y de moléculas de adhesión endotelial y la activación de la fibrinólisis³⁶.

Ciceri F. et al.³⁷ han sugerido el acrónimo MicroCLOTS (*microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome*) para distinguir esta microangiopatía trombótica pulmonar o trombosis *in situ*, siendo este un hallazgo fisiopatológico encontrado en autopsias realizadas a pacientes fallecidos por COVID- 19 que tenían trombos de fibrina en vasos arteriales pulmonares de tamaño pequeño.

Por su parte, Hernández, C.³⁹ hace referencia sobre varios estudios que relacionan la infección por *SARS-CoV-2* con los eventos trombóticos de localización venosa, como el tromboembolismo pulmonar (TEP), que es el que se da con mayor frecuencia, esta complicación es un diagnóstico que se ha documentado en autopsias de los individuos infectados por este virus.

Los pacientes con COVID-19 tienden a manifestar el TEP con más frecuencia entre los 9 y 12 días desde el inicio de los síntomas. Además, es importante conocer que no se ha documentado una relación del tromboembolismo pulmonar y el tiempo de intubación en pacientes críticos con infección por *SARS-CoV-2*³⁹.

En pacientes que se encuentran hospitalizados por *SARSCoV-2* se estima que el TEP ocurre en el 11,6 % aun recibieran tromboprofilaxis y en los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) aumenta al 15,7 %. Estudios confirman la alta prevalencia de TEP que es de 26 %, de acuerdo con la literatura científica, siendo esta prevalencia de TEP mayor en pacientes con COVID-19, en pacientes que no presentan esta enfermedad la prevalencia es del 16 %³⁹.

Di Minno A. et al.⁴⁰ realizaron una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed, Web of Science y Scopus de acuerdo con las pautas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), con la finalidad de encontrar todo estudio disponible sobre el COVID-19 y su relación con complicaciones tromboembólicas, para llevar a cabo un metaanálisis.

El metaanálisis realizado por Di Minno A. et al.⁴⁰ tomó en cuenta un total de 20 estudios que inscribieron a 1988 pacientes con COVID-19. La cantidad de pacientes varió de 11 a 328, con una edad media de 64,3 años (de 51,7 a 80,5 años), de los cuales once estudios reclutaron concretamente a pacientes ingresados en la UCI. El 66,8 % de los pacientes eran varones (rango: 45,7-90,9 %) y el IMC medio fue de 28,2 kg/m² (rango: 23,6-31,3 kg/m²). La profilaxis antitrombótica fue utilizada por el 78,4 % de los pacientes (rango: 0-100 %).

Según la prevalencia de las complicaciones trombóticas, Di Minno A. et al.⁴⁰ encontraron que:

La prevalencia media ponderada (WMP) de TEV en los 1988 pacientes con COVID-19 fue de 31,3 % (IC 95 %: 24,3–39,2 %). La heterogeneidad entre los estudios fue significativa

(I^2 : 89,2 %, $p < 0,001$) y no se redujo con la exclusión de un estudio a la vez. Los resultados fueron similares cuando se analizaron específicamente los estudios en pacientes de la UCI (WMP: 32,7 %, IC del 95 %: 21,9–45,7 %; I^2 : 89,9 %, $p < 0,001$). Al analizar los estudios que inscribieron específicamente a pacientes que recibieron profilaxis antitrombótica, la prevalencia media ponderada (WMP) de TEV fue de 23,9 % (IC 95 %: 15,9–34,4 %; I^2 : 87,8 %, $p < 0,001$).⁴⁰

La WMP de TEV fue del 37,1 % (IC del 95 %: 19,0–59,8 %) para los estudios que realizaron sistemáticamente pruebas de detección de trombosis en todos los pacientes incluidos, y del 29,4 % (IC del 95 %: 22,5–37,4 %) para los que realizaron pruebas de imagen en pacientes sintomáticos.⁴⁰

Doce de estos estudios (13 conjuntos de datos), mostraron que el WMP de DVT entre 1,157 pacientes con COVID-19 fue del 19,8 % (IC 95 %: 10,5–34,0 %; I^2 : 93,3 %, $p < 0,001$). Resultados similares se obtuvieron analizando específicamente estudios en pacientes de UCI (WMP: 17,9 %, 95 % IC: 6,6–40,5 %; I^2 : 94,0 %, $p = 0,346$). Se encontró una tasa más baja de TVP cuando se consideraron estudios en pacientes que recibieron profilaxis antitrombótica (WMP: 8,0 %, IC 95 %: 2,3–2,4 %; I^2 : 92,7 %, $p < 0,001$). Se encontró una WMP más alta de TVP en estudios que examinaron sistemáticamente a todos los pacientes inscritos.⁴⁰

También, Catorce estudios (16 conjuntos de datos) mostraron que el WMP de La EP entre 1593 pacientes con COVID-19 fue del 18,9 % (IC del 95 %: 14,4–24,3 %; I^2 : 76,3 %, $p < 0,001$). Resultados similares se obtuvieron analizando específicamente estudios en pacientes de UCI (WMP: 16,1 %, IC 95 %: 13,1–19,6 %; I^2 : 13,0 %, $p = 0,330$) y estudios en pacientes que recibieron profilaxis antitrombótica (WMP: 15,4 %, IC 95 %: 11,2–20,8

%; I^2 : 66,6 %, $p = 0,002$. Además, no se observaron diferencias en la tasa de EP entre los estudios que realizaron sistemáticamente pruebas de detección de trombosis en todos los pacientes incluidos y los que realizaron pruebas de imagen en pacientes sintomáticos.⁴⁰

Según el análisis de metarregresión realizado, los modelos de regresión, mostraron que una mayor edad se asoció con una mayor prevalencia de TEV (puntuación Z: 3,11, $p = 0,001$), TVP (puntuación Z: 2,33, $p = 0,002$) y EP (Z-score: 3,03, $p = 0,002$) en pacientes con COVID-19. Además, un IMC creciente se asoció con una prevalencia creciente de EP (puntuación Z: 2,01, $p = 0,04$), pero no de TEV (puntuación Z: $-0,20$, $p = 0,843$) o TVP (puntuación Z: $-0,65$, $p = 0,517$). La tasa de TEV, TVP o EP en pacientes con COVID-19 no se vio afectada por la prevalencia del sexo masculino (puntuación Z: 0,009, $p = 0,999$; puntuación Z: $-0,99$, $p = 0,321$; y puntuación Z: 1.03, $p = 0,304$, respectivamente).⁴⁰

En este metaanálisis los resultados demostraron específicamente la asociación que puede presentarse en el COVID-19 con complicaciones tromboembólicas. Entre los hallazgos encontrados está la prevalencia de TEV que es ≈ 30 % en pacientes con COVID-19, con TVP informada en ≈ 20 % y EP informada en ≈ 18 % de los pacientes⁴⁰.

Los resultados de acuerdo con los modelos de regresión mostraron que mientras mayor edad del paciente, mayor es la prevalencia de TEV, TVP o TEP; por otra parte, el IMC aumentado se relaciona con una mayor prevalencia de TEP. Con respecto al sexo masculino, no se encontró relevancia en los resultados evaluados⁴⁰.

Este metaanálisis realizado por Di Minno A. et al.⁴⁰ es el primero que resume los datos de la literatura acerca de la prevalencia sobre los eventos tromboembólicos en pacientes con COVID-19, siendo este un virus potencialmente mortal. La enfermedad del coronavirus 2019

produce en los pacientes el síndrome respiratorio agudo con complicaciones graves e incapacitantes, que junto al estado de hipercoagulabilidad puede llevar a un alto riesgo trombótico que se asocia con un mal pronóstico en el transcurso de la enfermedad⁴⁰.

Se puede atribuir la gravedad de la infección por COVID-19 como un factor determinante para que se desarrolle un TEV, esto porque los pacientes que se encuentran en un estado crítico en la UCI por una enfermedad infecciosa aguda que determina la insuficiencia respiratoria cuentan con una puntuación de predicción de Padua siempre >5 ⁴⁰.

De acuerdo con los resultados alcanzados, se considera que la obesidad y la edad avanzada consiguen incrementar más el riesgo de TEV y el puntaje final de Padua, ambos factores de riesgo son potenciales para COVID-19 grave, por lo que nuestros modelos de regresión revelaron que el aumento de la edad y el IMC se relacionan con una mayor prevalencia de eventos tromboembólicos⁴⁰.

Existe una serie de factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de un TEV que no explican la relación entre la infección por *SARS-CoV-2* y el desequilibrio hemostático de los pacientes con COVID-19, esta relación es mucho más compleja. Según esta información, la incidencia de TEV es del 4 % en pacientes con neumonía secundaria a infecciones de las vías respiratorias⁴⁰.

Los resultados recopilados según la evidencia sugieren que la tasa de TEV en pacientes con COVID-19 es ≈ 7 - a 8 veces mayor en comparación con otras infecciones respiratorias. Gracias a datos metaanalíticos previos, se conoce que la frecuencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes de UCI es ≈ 12 %. Por ende, realizando una comparación indirecta, los resultados de los análisis de subgrupos en la UCI sugieren que la

probabilidad de TEV es mayor en pacientes con COVID-19 grave en comparación con el paciente general de la UCI.⁴⁰

Todos los datos que se encuentran en la actualizad disponibles sugieren que la infección por el virus *SARS-CoV-2* tiende a evolucionar precozmente a una afección grave con complicación pulmonar y multiorgánica, dando resultado un desequilibrio hemostático constante. Por lo tanto, conocer la fisiopatología del tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19 y su prevalencia es clave para determinar su asociación con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad.⁴⁰

4.1.2. Discutir las prácticas clínicas idóneas en el manejo intrahospitalario del tromboembolismo pulmonar como secuela del COVID-19.

La Organización Mundial de la salud (OMS)²¹⁻²⁷ clasifica y divide actualmente la enfermedad COVID-19 en tres subgrupos: 1) enfermedad leve (81 % de los casos), 2) severa (14 % de los casos) y 3) crítica (5 % de los casos).

En la enfermedad leve están los pacientes que presentan síntomas generales inespecíficos, como fiebre, fatiga, tos, malestar general, mialgias, odinofagia, entre otros. En la enfermedad severa se define por pacientes con disnea, frecuencia respiratoria de al menos 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno al aire ambiente de 93 % o menor, PaO₂: FiO₂ < 300 mmHg, infiltrados en más de 50 % de los campos pulmonares a las 24-48 horas de inicio de los síntomas. En la enfermedad crítica los pacientes deben presentar neumonía bilateral, inflamación sistémica, disfunción endotelial, coagulopatía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico e insuficiencia multiorgánica (lesión renal, cardíaca, hepática, entre otras)²⁷.

Jiménez Soto R. et al.²⁷ se refieren a diferentes tipos de cohortes internacionales que han reportado ciertas características clínicas y de laboratorio propias en pacientes con coagulopatía por COVID-19. Dentro de los resultados hematológicos que se encuentran con mayor frecuencia están: leucopenia, leucocitosis y linfopenia (70-80 % de los casos) y trombocitopenia leve (95 % de los casos, pero solo 20,7 % son menores a $125 \times 10^9 /L$), siendo la trombocitopenia un factor de mal pronóstico en cuanto a la morbilidad y mortalidad.

Hay ciertos marcadores de inflamación que se asocian de forma significativa con la severidad, como: La elevación del dímero D ($> 1000 \text{ ng/ mL}$), CPK (> 2 veces LSN), PCR convencional $> 100 \text{ mg/dL}$, DHL $> 245 \text{ U/L}$, troponinas elevadas, linfopenia al ingreso ($< 0.8 \times 10^3 /\mu\text{L}$), IL-6 $> 40 \text{ pg/mL}$, ferritina $> 300 \mu\text{g/L}$. Además, la prolongación de tiempos de coagulación, deficiencia de vitamina D o la elevación de otros reactantes de fase aguda, como VSG y fibrinógeno al ingreso, son factores de mal pronóstico²⁷.

Por la activación excesiva de la coagulación y la agregación plaquetaria se logra entender por qué los pacientes con COVID-19 presentan aumento del dímero D y trombocitopenia. El dímero D y los productos de la degradación de fibrina/ fibrinógeno son marcadores que se elevan de forma inicial en la coagulopatía por coronavirus 2019; por otra parte, las anormalidades del TP, TTPa y la disminución plaquetaria aparecen de manera más tardía. Se han registrado datos de estudios realizados que han demostrado que la mayoría de los pacientes fallecidos por el virus presentaron niveles elevados de dímero D²⁷.

Un estudio realizado por Yin y colaboradores en China, analizaron 449 pacientes con neumonía por COVID-19 y evidenciaron una mayor mortalidad a los 28 días en pacientes que presentaron elevación inicial del dímero D. Por lo descrito anteriormente se estableció la

utilidad del dímero D como un buen predictor de severidad como de mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19.

López-Reyes R. et al.²⁹ hacen referencia sobre los primeros estudios publicados, que incluyeron a 1099 pacientes de 552 hospitales de China, que mostraron que el 46 % de los pacientes presentaron niveles altos de dímero D, por arriba de la cohorte común ($\geq 0,5$ mg/L), de forma significativa en pacientes con enfermedad grave con un 60 % a diferencia de pacientes con enfermedad leve con 43 %²⁹.

Dos estudios más fueron publicados sobre pacientes hospitalizados por COVID-19 en China, los cuales evidenciaron que los niveles del dímero D al ingreso eran mayores en los pacientes que necesitaron atención en la unidad de cuidados intensivos frente a los que no (2,4 mg/L contra 0,5 mg/L; $p = 0,004$ y 414 mg/L contra 166 mg/L; $p < 0,001$)²⁹.

El dímero D es también considerado un biomarcador pronóstico de la infección por SARS-CoV-2. En un estudio retrospectivo con 183 pacientes enfermos de COVID-19, la mediana fue de 3,5 veces superior en los pacientes que fallecieron en comparación de los que sobrevivieron (2,1 mg/L contra 0,6 mg/L; $p = 0,001$). En los pacientes fallecidos, además, se encontraron productos de degradación de fibrina aumentados (7,6 mg/L vs 4,0 mg/L) y una mediana superior del TP (15,5 segundos versus 13,6 segundos)²⁹.

Se realizó un metaanálisis recientemente de 553 pacientes con coronavirus 2019, (de los cuales el 22 % tuvieron ingreso en UCI), que estableció un punto de corte de dímero D de 3,0 mg/L para identificar a los pacientes con condición grave²⁹.

Hernández- Cortez ³⁹ menciona que el principal factor de riesgo para el desarrollo de embolia pulmonar es el aumento en el dímero D. Cuando hay un incremento en el dímero D

por encima de 6 µg/mL, se relaciona a un posible TEP. El aumento del dímero D indica la evolución de la enfermedad a estados más graves, donde se va a requerir de cuidados críticos y va a aumentar la mortalidad, esto parece deberse a la fibrinólisis que se produce en la vía aérea y los alveolos.

Esta fibrinólisis que se da a nivel extravascular es el mecanismo por el cual las células inflamatorias invaden el tejido pulmonar; la degradación de la fibrina aumenta los niveles de dímero D, esto justifica la asociación con la gravedad de la enfermedad pulmonar y no solo debido a eventos TEB³⁹.

El dímero D es un fragmento proteico presente en la sangre y resulta de la degradación del coágulo que se encuentra típicamente en pacientes con sospecha de trastornos trombóticos. La infección y la inmovilización del enfermo son factores de riesgo sumatorios para TEB; sin embargo, la hospitalización junto con la infección es un fuerte estímulo TEB en pacientes no inmovilizados, incluyendo el embolismo pulmonar³⁹.

Di Minno A. et al.⁴⁰ indican que se realizó un estudio de varios artículos que señalan la relación que hay entre la gravedad de la COVID-19 y los cambios en el equilibrio hemostático e informaron que hay niveles de dímero D aumentados, recuento de plaquetas bajo y tiempo de protrombina (TP) más prolongado.

Para lograr un buen manejo intrahospitalario del TEP lo primero que hay que hacer en la práctica clínica es sospechar sobre su desarrollo como una complicación grave del COVID-19. Por esto se debe tener claro los marcadores de laboratorio que se alteran e indican un mal pronóstico, así como factores de riesgo y las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad^(27, 39, 41).

Scatularo CE. et al.⁴¹ indican que se debe tener en cuenta los siguientes factores de riesgo: todos los pacientes que se consideran población de riesgo para formas graves de COVID-19, personas con insuficiencia cardíaca, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias activas y otras afecciones crónicas, edad mayor de 65 años, inmunosupresión, entre otros, además aquellos que tienen riesgo aumentado de TEP, viajes que sean muy prolongados, tomando en cuenta si viajó a zonas de circulación comunitaria de coronavirus 2019, que tenga antecedentes patológicos de ETEV, operaciones o una hospitalización por un largo tiempo que sean recientes van a aumentar la probabilidad de desarrollar una embolia pulmonar⁴¹.

En los pacientes con COVID-19 se debe considerar la presencia de TEP agudo si se presenta un empeoramiento respiratorio inesperado, a nivel radiológico ausencia de cambios significativos, taquicardia sinusal que no se explique, hipotensión o choque que no sea por una taquiarritmia, hipovolemia o sepsis, cambios indicativos de TEP en el electrocardiograma o signos repentinos de TVP⁴¹.

Igualmente, en pacientes que presenten disnea o insuficiencia respiratoria, en los que se haga un diagnóstico inicial de TEP, es importante tener en cuenta la posibilidad de infección viral concomitante, principalmente si hay síntomas de vías respiratorias superiores, fiebre o imágenes tomográficas que coinciden con una infección viral⁴¹.

Si un paciente con diagnóstico de TEP presenta gravedad de la inestabilidad hemodinámica o la insuficiencia respiratoria no puede explicarse completamente por la carga trombótica en la angiogramografía pulmonar (angio-TC) o la afectación de la función del ventrículo derecho (VD) en el ecocardiograma transtorácico (ETT), se tiene que descartar una infección por *SARS-CoV-2*⁴¹.

	TEP	COVID-19 grave
Clinica		
Fiebre	Casi nunca presente/+ (infarto pulmonar)	+++
Vía respiratoria superior	Sin síntomas	Síntomas + (incluidas ageusia y anosmia)
Signos de TVP	Casi siempre presentes	Ausentes (no son excluyentes)
Laboratorio		
Dímero D	+	-/+++
PCR y ferritina	-/+	+++
Linfopenia	Casi nunca presente	Casi siempre presente (+++)
Troponina	-/++ (estratificación de riesgo)	-/+ (miocarditis por COVID-19)
BNP y proBNP	-/+ (estratificación de riesgo)	-/+ (¿insuficiencia cardíaca adjunta?)
Radiografía de tórax		
	Normal (baja sensibilidad)	Normal (baja sensibilidad)
	Signos de Fleischner, Westermark o Hampton	Opacidades reticulares, consolidaciones
Tomografía de tórax		
Ventana pulmonar	Normal Áreas de hipodensidad vascular Infarto pulmonar (consolidación en cuña)	Vidrio esmerilado periférico bilateral + posibles engrosamientos pleurales + posibles consolidaciones focales
Angiotomografía pulmonar	TEP visible (trombo visible) Dilatación VD, índice VD/VI ≥ 1	Sin alteraciones (casi nunca se identifica la microtrombosis local inflamatoria)
Ecografía Doppler Ecocardiografía (VD)	-/+ (dilatación/discinesia VD, índice VD/VI ≥ 1)	-/+ (alteración del VI en miocarditis)

Figura 13: Diagnóstico diferencial entre TEP y COVID-19⁴¹.

Franco-López Á.⁴² alude que en pacientes enfermos graves de COVID-19 se ha demostrado alteraciones en la coagulación. Un parámetro que se ve alterado desde el inicio de la infección por COVID-19 es el dímero D. El dímero D suele elevar sus cifras, a diferencia de parámetros que típicamente se ven alterados en esta enfermedad como la ferritina, LDH y proteína C que suelen normalizarse. Con la presencia de los datos anteriores se debe plantear el diagnóstico diferencial con tromboembolismo pulmonar (TEP) como complicación de la enfermedad.

Dentro de los hallazgos más específicos encontrados en este análisis están las alteraciones como linfopenia, aumento de la LDH, la ferritina y aumento del dímero D. Es de conocimiento que el dímero D está directamente relacionado con TEP, pero de relevancia saber que se puede ver aumentado en otras condiciones como cáncer, enfermedad vascular periférica, embarazo y enfermedades inflamatorias.⁴²

Se debe tener en cuenta que el TEP es una complicación que se da de forma frecuente por la infección *SARSCoV-2*. Por ende, en pacientes que presenten hipoxia y niveles de dímero D aumentados con predisposición a la normalización de la ferritina es sustancial descartar o confirmar la presencia de TEP, ya que se deben tomar decisiones sobre las implicaciones terapéuticas para estos pacientes. Dos factores de riesgo añadidos para el desarrollo de un TEP son la enfermedad grave y el ingreso en la UCI⁴².

Martínez Chamorro E. et al.⁴² llevaron a cabo un análisis en un grupo de pacientes que mostraron un incremento de los niveles de dímero D corregidos según la edad, con una mediana de 6083 mg/mL en el grupo de enfermos COVID-19 y de 4491 mg/mL en el grupo sin infección *SARSCoV-2*, representado una diferencia no significativa. Pero, es bien conocido que ciertos autores indican que el aumento del dímero D es un parámetro pronóstico

del transcurso de la enfermedad, porque asocian este marcador con el síndrome de respuesta inflamatoria en individuos con la infección o como complicación directa del *SARS-CoV-2*⁴².

Pacientes que tengan COVID-19 con niveles aumentados de dímero D se consideran, según algunos autores, como un indicador para realizar un angio-TC pulmonar y confirmar el diagnóstico de TEP⁴².

En el estudio realizado por Martínez Chamorro E. et al.⁴², se tomó en cuenta como indicación para realizar un angio-TC pulmonar los principales motivos de solicitud, el criterio médico, la presencia de deterioro clínico con presencia de disnea o empeoramiento de la existente, desaturación, dolor torácico y elevación de los niveles de dímero-D⁴².

4.1.3. Presentar recomendaciones sobre el abordaje médico integral en pacientes con tromboembolismo pulmonar a causa del COVID-19.

Cáceres⁵¹, refiere que el COVID-19 es un virus que presenta una insuficiencia respiratoria grave que se explica por la microangiopatía trombótica pulmonar resultante de una hiperrespuesta inmune del huésped.

La coagulopatía que se presenta en estos pacientes debido a su fisiopatología y que se asocia EP ha hecho que se generen una serie de estrategias antitrombóticas, principalmente en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). Ciertamente no se conoce la mejor estrategia antitrombótica, sin embargo, las heparinas de bajo peso molecular deben estar indicadas en dosis profilácticas o moderadas en estos pacientes (a menos que estén contraindicadas), utilizando la anticoagulación terapéutica en los casos que se observe o sospeche trombosis⁵¹.

Según la revista científica JAMA⁴⁴, existe una incertidumbre sobre el régimen anticoagulante profiláctico más adecuado, esto por la variabilidad de las recomendaciones de los expertos, las políticas hospitalarias y las decisiones de los médicos para utilizar una variedad de tipos e intensidades de regímenes antitrombóticos.

Martínez et al⁵⁵, Menciona factores de riesgo para EVTE que se pueden modificar o no, como, la edad, antecedentes de cirugía, trauma, inmovilización prolongada, parálisis, terapia hormonal, embarazo, síndrome mieloproliferativo, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome antifosfolípido y entre otras anormalidades congénitas trombolíticas.

Existen tres períodos identificados donde hay un mayor riesgo de desarrollar una EVTE: el período agudo de hospitalización entre 6-14 días, posterior al alta hospitalaria hasta los 45 días y la fase de enfermedad crónica donde el riesgo a largo plazo de desarrollar EVTE que se asocia a las patologías base de los pacientes⁵⁵.

Al identificar los diferentes factores de riesgo de EVTE, se propusieron diferentes estrategias para instaurar terapia tromboprolifáctica, por parte de varias entidades, en el año 2010 se desarrolló la escala de Padua con el objetivo de identificar el riesgo de tromboembolismo venoso en los pacientes hospitalizados con un puntaje ≥ 4 indica alto riesgo de EVTE y recomienda el inicio profilaxis en menos de 48 horas desde el ingreso y durante el 80% de la estancia hospitalaria⁵⁵.

López Reyes R. et al.²⁹ indican que la prevalencia de ETEV en los pacientes hospitalizados por patologías agudas es aproximadamente de 10-20 %, gracias a este porcentaje las guías de práctica clínica realizaron una serie de recomendaciones sobre uso de tromboprolifaxis farmacológica en pacientes con mayor riesgo trombótico, reconocidos por escalas como

Padua e IMPROVE, esta última indica que hay un alto riesgo de EVTE cuando se tiene un puntaje de dos puntos. Estas recomendaciones también son aplicables a los pacientes hospitalizados por COVID-19²⁹.

Un estudio realizado a 1026 pacientes hospitalizados con COVID-19, los autores valoraron el riesgo trombótico basal con el modelo de predicción de Padua y hallaron que hasta el 40 % de los pacientes tienen un riesgo alto de ETEV con (*score* mayor a 4)²⁹.

Condiciones de base	Puntaje
Cáncer activo (metástasis local o distante en quienes se ha realizado quimioterapia los últimos 6 meses)	3
Tromboembolismo venoso (excepto superficial)	3
Movilidad disminuida por al menos 3 días	3
Condición trombofílica conocida	3
Trauma o cirugía reciente (<1 mes)	2
Edad >70 años	1
Falla respiratoria o cardíaca	1
Infarto agudo de miocardio o ACV	1
Infección aguda y/o enfermedad reumatológica	1
Obesidad (IMC >30 kg/m ²)	1
Tratamiento hormonal	1

ACV: accidente cerebrovascular; IMC: índice de masa corporal.
Adaptado de: Barbar S, et al. ^[26]

Figura 14: Escala de Padua⁵⁵.

Variable	Puntuación
Falla renal (TFG: 30-59)	1
Falla renal (TFG < 30)	2,5
Sexo masculino	1
Edad mayor a 85 años	3,5
Edad entre 40-84 años	1
Presencia de cáncer activo	2
Presencia de enfermedad reumática	2
Catéter venoso central	2,5
Estar en unidad de cuidados intensivos	2,5
Falla hepática (INR>1,5)	2,5
Valor de plaquetas < 50 000/mm ³	4
Episodio de sangrado tres meses antes de la admisión	4
Úlcera gastroduodenal activa	4,5

TGF: Tasa de filtración glomerular
Adaptado de: Hostler DC, et al. ^[24]

Figura 16: Escala de IMPROVE⁵⁵.

Estas escalas anteriores permiten valorar de forma individualizada el riesgo de desarrollar EVTE y sangrado mayor, favoreciendo el uso de la tromboprofilaxis farmacológica y la identificación de aquellos pacientes que necesiten tratamientos alternativos, como las medidas mecánicas.

Se ha llevado a cabo un análisis sobre la anticoagulación terapéutica en pacientes con COVID-19 y se consideró que esta terapia debe ser reservada únicamente para pacientes con un diagnóstico de ETEV confirmado. Sin embargo, en pacientes en estado crítico algunos clínicos recomiendan el uso de anticoagulación terapéutica, aun en ausencia de confirmación de ETEV²⁹.

Los varios documentos de consenso publicados plantean como primera opción tromboprolifáctica, el uso temprano de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), siempre

y cuando no existan contraindicaciones, esto para todos los pacientes que necesiten ingreso hospitalario por COVID-19, con mayor relevancia en los casos que requieran ingreso en UCI. En el caso de la profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente se recomienda que sea para los pacientes con contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica²⁹.

Según Cacéres⁵¹, la anticoagulación con heparina no fraccionada ha sido utilizada desde tiempo atrás, como tratamiento para el tromboembolismo pulmonar, pero, se han generado varias investigaciones que, en su mayoría, refieren que junto con la heparina de bajo peso molecular son semejantes en términos de eficacia, misma recurrencias tromboembólicas y misma seguridad referente a sangrados mayores, en el control de la fase aguda de la enfermedad tromboembólica venosa.

Con el uso de la heparina no fraccionada se logra una disminución en la recurrencia de trombosis, ya que esta inhibe la trombina circulante, pero hay que tomar en consideración que no actúa sobre la trombina ligada al trombo, pero si impide la agregación plaquetaria y de la fibrina ligada al trombo, con lo que se evita su crecimiento y permitiendo la fibrinólisis endógena⁵¹.

Tomando en consideración las características farmacológicas de la HNF se recomienda utilizarla de forma intravenosa en todos los pacientes con riesgo alto o intermedio de tromboembolismo, a pesar de no tener en el momento resultados de imágenes diagnósticas⁵.

Recomendaciones de indicación profiláctica⁵¹.

- Ante la sospecha de EP de alto riesgo, realizar una ecocardiografía de cabecera o, si está disponible, una angiografía por TC.

- Se recomienda iniciar inmediatamente la anticoagulación intravenosa con heparina no fraccionada, incluido un bolo ajustado al peso si hay sospecha de EP de alto riesgo.

- Iniciar anticoagulación si hay sospecha de TEP y el estado hemodinámico del paciente es estable, mientras se realizan los estudios diagnósticos.

Ciertas organizaciones y entidades internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) ²¹, recomiendan el uso preferiblemente HBPM sobre la HNF, sin embargo, recomienda su uso en dosis de 5000 UI/12h y el uso de la compresión neumática intermitente si hay contraindicación de anticoagulación farmacológica.

La Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) ²⁹, recomienda en pacientes con enfermedad leve estratificar de manera individualizada el riesgo trombótico y hemorrágico. En pacientes hospitalizados, en unidades moderadas o UCI se recomienda dosis profilácticas estándar con HBPM de preferencia o HNF. En cuanto al uso de tromboprolifaxis mecánica (compresión neumática intermitente) se recomienda si la anticoagulación farmacológica está contraindicada. No recomienda anticoagulación terapéutica o dosis intermedias en ausencia de ETEV confirmada.

Además, se recomienda valorar la necesidad de extender al egreso la profilaxis por 45 días²⁹.

La Sociedad Americana de Hematología (ASH) ³², sugiere que pacientes con COVID-19 hospitalizados, en unidades moderadas o UCI se utilicen dosis profilácticas estándar con HBPM de preferencia o HNF, a menos que exista alguna contraindicación (sangrado activo y recuento de plaquetas <25x10⁹/L).

No se recomienda anticoagulación terapéutica o dosis intermedias en ausencia de ETEV confirmada y al egreso se debe considerar profilaxis farmacológica hasta 45 días después³².

Todos los pacientes hospitalizados deben recibir tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o fondaparinux (de preferencia frente a HNF para reducir el contacto), a menos que exista un mayor riesgo de hemorragia. Fondaparinux en casos de trombocitopenia inducida por heparina²⁹.

La tromboprofilaxis mecánica es recomendada si la anticoagulación farmacológica está contraindicada y no se recomienda la anticoagulación a dosis terapéuticas en ausencia de ETEV confirmada²⁹.

El Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología³⁴, recomienda que todos los pacientes hospitalizados reciban HBPM, se recomienda realizar un ajuste de dosis en IMC > 35 y tras una valoración del riesgo hemorrágico y el recuento plaquetario.

En los pacientes que cumplen criterios de gravedad y alto riesgo trombótico se recomienda HBPM a dosis intermedia /extendida o terapéutica, previa valoración de riesgo hemorrágico³⁴.

López Reyes R. et al.²⁹ hacen referencia a la tromboprofilaxis extendida en los pacientes sin COVID-19, con patologías agudas que no han documentado un efecto favorable neto, por lo que las guías de práctica clínica recomiendan su uso exclusivo en el tiempo de hospitalización del paciente. A diferencia de los pacientes con la enfermedad COVID-19, expertos sugieren la tromboprofilaxis extendida, donde se complete un mes o incluso 45 días en pacientes con factores de riesgo de ETEV preexistentes o persistentes, como movilidad

mínima, obesidad, ETEV previa, cáncer activo o DD elevado (> dos veces el límite superior normal al alta) si el riesgo hemorrágico es bajo²⁹.

Bikdeli et al ⁴⁵, indican que para pacientes enfermos de COVID-19 leve sin necesidad de ingreso hospitalario lo que se recomienda es mantener la movilidad y tener en consideración la profilaxis farmacológica de manera personalizada en los pacientes con riesgo alto de ETEV y riesgo bajo de hemorragia.

Otro aspecto por considerar por parte de los investigadores son las interacciones farmacológicas que hay entre el tratamiento antiviral y los anticoagulantes orales⁴⁵.

Dentro de los anticoagulantes orales se menciona tanto los antagonistas de la vitamina K (AVK) como los de acción directa, además hay dificultad para llevar a cabo controles ambulatorios repetidos de la actividad de los AVK, por eso la HBPM en monoterapia es considerada el tratamiento anticoagulante de elección, esto en las primeras semanas posteriores al episodio trombótico⁴⁵.

En el caso de los pacientes ingresados por COVID-19 que ya contaban con un tratamiento anticoagulante oral ya sea por una condición de fibrilación auricular, valvulopatía, ETEV, etc., lo que se recomienda es realizar el cambio a HBPM a dosis terapéuticas, para impedir las interacciones medicamentosas con los fármacos para tratar la COVID-19 y así proveer un mejor manejo durante la hospitalización en pacientes potencialmente graves o vulnerables⁴⁵.

Lo que se recomienda es cambiar el tratamiento anticoagulante oral por la HBPM hasta que se dé la resolución del cuadro clínico y/o fin de la interacción farmacológica, siempre tomando en cuenta la vida media de los fármacos suministrados⁴⁵.

A cerca del tratamiento anticoagulante Mengarelli C. et al⁵², realizo un análisis de 18 estudios sobre el uso de heparina en pacientes COVID-19, que documento que no hay evidencia sobre el uso o no de HBPM en pacientes con covid-19 para prevenir o como tratamiento de eventos trombóticos.

La evidencia científica sobre los pacientes con COVID-19 de moderado a severo hospitalizados, sugieren que tienen un riesgo mayor de trastornos de coagulación, por lo que el uso profiláctico de heparinas de bajo peso molecular, podrían mejorar el pronóstico la mayoría de las recomendaciones internaciones⁵².

Rossato L⁵³, sugiere el uso de tromboprofilaxis de forma rutinaria en de todos pacientes hospitalizados por COVID-19, sin importar la puntuación de riesgo, ya sea farmacológico o mecánico.

En la investigación de Klok F⁵⁴, documenta una incidencia del 31% en las complicaciones trombóticas en pacientes de la UCI con infecciones por COVID-19, esta incidencia es muy alta lo que respalda la recomendación sobre la aplicación rigurosa de la profilaxis antitrombótica en todos los pacientes con COVID-19 hospitalizados en especial los ingresados en la UCI.

4.1.5. Exponer el uso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) como el tratamiento profiláctico antitrombótico en pacientes con COVID-19 de mejor elección.

La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia⁵⁶ recomienda iniciar la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en los pacientes con COVID-19 considerando si presentan factores de mayor riesgo adicional de trombosis.

Se considera COVID-19 grave los pacientes que presente los siguientes factores de riesgo⁵⁶:

- Proteína C Reactiva (PCR) >150 mg/L.
- Dímero D >1500 ng/mL.
- Ferritina >1000 ng/mL.
- Linfocitopenia $<800 \times 10^6/L$.
- IL-6 >40 pg/L.
- Dímero-D >3000 ng/ml.
- Antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica venosa.
- Antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial.
- Trombofilia biológica conocida.
- Cirugía reciente.
- Gestación.
- Terapia hormonal sustitutiva.

En los en pacientes COVID-19 sin factores mayor riesgo de presentar TEP se debe instaurar dosis profilácticas con Heparina de bajo peso molecular a dosis ajustada a peso del paciente y se mantendrán dosis hasta el alta hospitalaria⁵⁶.

Tabla 3: Profilaxis en pacientes COVID-19 sin mayor riesgo de TEP⁵⁶.

Dosis	Aclaramiento de creatinina > 30 ml/min	Aclaramiento de creatinina <30 ml/ml
Enoxaparina	1mg /kg/ 24h S.C	0.5mg /kg/ 24h S.C
Tinzaparina	75UI /kg/ 24h S.C	75UI /kg/ 24h S.C
Bemiparina	5000 UI /kg/ 24h S.C	3500 UI /kg/ 24h S.C
Nadroparina	<70 kg 0.6 ml / 24h S.C >70 kg 0.6 ml / 24h S.C	Contraindicada
Dalteparina	5000 UI/ 24h S.C	Contraindicada

Si se presenta alergia a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina se recomienda utilizar fondaparinux a dosis de⁵⁶:

- 2,5 mg / 24h s.c. si el aclaramiento de creatinina es >50 mL/min.
- 1,5 mg / 24h s.c. si el aclaramiento de creatinina es <50 y >20 mL/min.
- Contraindicado si el aclaramiento de creatinina es <20 mL/min.

Una vez confirmado el diagnóstico de TEP en los pacientes con COVID-19 con factores asociados de mayor riesgo se deberá instaurar tratamiento con dosis superiores por kilogramo de peso y se mantendrá hasta el alta hospitalaria menos que exista contraindicación⁵⁶.

Tabla 4. Profilaxis en pacientes COVID- 19 con mayor riesgo de TEP⁵⁶.

Dosis	Aclaramiento de creatinina > 30 ml/min	Aclaramiento de creatinina <30 ml/ml
Enoxaparina	1mg /kg/ 12h S.C (Fase aguda) 1.5 mg /kg/ 24h S.C	0.5mg /kg/ 24h S.C
Tinzaparina	175UI /kg/ 24h S.C	75UI /kg/ 24h S.C
Bemiparina	115 UI /kg/ 24h S.C	3500 UI /kg/ 24h S.C
Nadroparina	86 UI anti Xa/Kg/12h S.C Si ClCr \pm 30 y < 50 ml/min reducir del 25 al 33%	Contraindicada
Dalteparina	100 UI/ kg/ 12h S.C 200 UI/ Kg/ 24h S.C	Ajustar según nivel de anti-Xa

Ante casos de alergia por heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, se debe utilizar fondaparinux a dosis de⁵⁶:

- 5 mg / 24h s.c. si el aclaramiento de creatinina es >50 mL/min.
- 2,5 mg / 24h s.c. si el aclaramiento de creatinina es <50 y >20 mL/min.
- Contraindicado si el aclaramiento de creatinina es <20 mL/min.

Un estudio realizado en la ciudad de Wuhan por Villacast J⁶, evidencia una incidencia de ETEV de hasta un 20 % en los pacientes ingresados en UCI, asociándose a una elevada mortalidad en estos individuos⁵⁶.

Por medio de investigaciones realizadas se han establecido una serie de recomendaciones donde se proponen dosis profilácticas de HBPM a los pacientes que requieran ingreso hospitalario siempre que no tengan contraindicaciones para su uso como una hemorragia activa o recuento plaquetario menor de $25 \times 10^9/L$, esta profilaxis debe realizarse con ajustes en la dosis para los pacientes que tengan una elevación del DD y que presenten criterios de gravedad⁶.

A través de estos estudios realizados se concluyó que el tratamiento inicial con HBPM reduce la mortalidad hasta un 48 % a los 7 días y un 37 % a los 28 días y obteniendo una mejoría significativa del cociente de presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de O₂ (PaO₂/FiO₂) al atenuar la formación de micro trombos y la coagulopatía pulmonar asociada⁶.

Las investigaciones realizadas en la ciudad de Wuhan utilizaron para todos los casos HBPM como la enoxaparina en dosis de 40-60mg/día durante al menos 7 días de forma profiláctica durante la hospitalización de estos pacientes⁶.

Dada la inmunotrombosis que se da en los pacientes con COVID-19, el mecanismo de acción de la HBPM que bloquea trombina permite que se dé una amortiguación de la respuesta inflamatoria, produciendo una disminución en el daño endotelial⁶.

Villacast J.⁶ realiza una propuesta terapéutica basada en el algoritmo de abordaje en estos pacientes:

- El primer paso es prescribir HBPM a todos los pacientes que necesiten ingreso hospitalario, con dosis calculadas al peso para los pacientes con índice de masa corporal > 35 y habiendo valorado el riesgo hemorrágico y la cifra basal de plaquetas.⁶

- También valorar el riesgo tromboembólico del paciente y la gravedad de la enfermedad por COVID-19, de esta manera se pautará una dosis de HBPM intermedia/extendida o terapéutica; sin embargo, no se ha establecido evidencia al respecto, ya que esta expresa una reducción de la mortalidad con la HBPM que se dio cuando se utilizó dosis intermedias. ⁶
- Se recomienda además monitorizar parámetros proinflamatorios y hemostáticos cada 24-48 h (según la gravedad clínica del paciente), estos parámetros permiten reevaluar el riesgo del paciente y, por lo tanto, la dosis de HBPM.⁶
- Para los pacientes que se encuentren estables se permitirá el alta hospitalaria, en estos individuos se debe tomar en consideración la posible fase de convalecencia en domicilio, que puede predisponer a un aumento de eventos tromboembólicos y la mortalidad que esa inmovilización conlleva, por eso se recomienda continuar el uso de la HBPM en dosis profilácticas durante 7-10 días tras el alta⁶.
- Por establecido el diagnóstico de ETEV, se recomienda administrar HBPM a dosis terapéutica, de ser posible se puede realizar una determinación de anti-Xa a las 48 h del inicio de la anticoagulación, con el objetivo de asegurar la eficacia y reducir el riesgo hemorrágico.

Ferrandis R. et al.⁴⁹ realizan varias observaciones clínicas que conducen el tratamiento empírico de pacientes hospitalizados con COVID-19 con tromboprofilaxis por HBPM en dosis superiores a las habituales. Sin embargo, algunas guías recomiendan que se puede considerar la anticoagulación a dosis intermedia para pacientes en estado crítico, ya que no está totalmente definido si los pacientes con COVID-19 con condición gravemente enfermos

tienen un nivel diferente de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que otros pacientes ingresados en las UCI.

Se ha evidenciado que la HBPM tiene propiedades antiinflamatorias, lo que resulta ser un beneficio adicional en COVID-19, ya que estos pacientes cursan con aumento de las citoquinas proinflamatorias. Por esto la HBPM se considera la mejor elección terapéutica anticoagulante para los pacientes hospitalizados por COVID-19⁴⁹.

Ortiz Legrá et al.⁵⁰ mencionan la coagulopatía como una complicación común en pacientes COVID-19, junto a niveles elevados de fibrinógeno y dímeros D, por lo que investigadores siguen considerando dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el tratamiento a todos los pacientes con COVID-19.

La HBPM es una de las principales recomendaciones profilácticas y terapéuticas en pacientes hospitalizados por coronavirus, práctica que no está exenta de efectos adversos secundarios, como la trombocitopenia⁵⁰.

La constitución de la HBPM está dada por la unión de cadenas alternantes de D-glucosamina y ácido urónico, glucurónico o idurónico y la heparina no fraccionada (HNF) constituye una mezcla heterogénea de cadenas de sacáridos (con peso molecular entre 3.000 y 30.000 Daltons), la cual se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo o del pulmón de la vaca. Lo anterior tiene importancia ya que según el origen biológico está en la incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH), siendo superior con las heparinas de origen bovino (2,9 %), en comparación con las de origen porcino (1,1 %). Su farmacocinética señala que no se absorbe por vía oral, tiene metabolismo hepático y se elimina por vía renal⁵⁰.

Cuando se somete la heparina al proceso conocido como despolimerización química o enzimática, se obtienen las HBPM, que son fragmentos de menor tamaño (2.000 a 9.000 D), mayormente capaces de inhibir el factor Xa sobre el factor IIa, lo que se asocia con menores problemas hemorrágicos. La complicación que preocupa más sobre el uso de la warfarina es la hemorragia, la trombocitopenia constituye un evento poco frecuente, pero grave⁵⁰.

Aunque existen excepciones en el inicio de su presentación, lo típico es que la disminución del recuento de plaquetas suceda tras 5-10 días de haberse iniciado la exposición a la heparina⁵⁰.

Pese a que la HBPM tiene efectos adversos que podrían resultar graves, no son tan frecuentes y su beneficio terapéutico prevalece en pacientes con riesgo de EVTE por COVID-19⁵⁰.

4.1.5. Manejo terapéutico en pacientes hemodinámicamente inestables que presentan tromboembolismo pulmonar agudo como urgencia cardiovascular.

Pulido T. et al.⁴⁶ refieren que la tromboembolia pulmonar (TEP) es una urgencia cardiovascular, constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad, en pacientes hospitalizados, la mayoría de estas muertes suceden durante las primeras horas del evento embólico, por eso el abordaje terapéutico debe instalarse de forma precoz y correcta. La magnitud del evento embólico define el tratamiento inicial, es decir, si el individuo está hemodinámicamente estable o si existe inestabilidad hemodinámica, también si presenta o no disfunción ventricular derecha (TEP masiva).

Por ello, si el paciente presenta una embolia pulmonar no complicada se deberá iniciar medidas de soporte y manejo con anticoagulantes según los protocolos mencionados

anteriormente en pacientes con COVID-19; por el contrario, si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica, el tratamiento deberá ser por medio de trombólisis o embolectomía⁴⁶.

Trombólisis.

Este abordaje terapéutico fibrinolítico se encarga de activar de forma acelerada la lisis del trombo, en pacientes con TEP aguda, es una terapia efectiva para pacientes que sean candidatos. Varias investigaciones, demostraron mejoría en parámetros hemodinámicos y en la actividad ventricular derecha, a pesar de que solamente un estudio ha demostrado que su eficacia terapéutica es superior en pacientes con TEP masiva e inestabilidad hemodinámica, esto al comparar pacientes tratados con anticoagulación convencional⁴⁶.

Dentro de los fibrinolíticos aptos para tratamiento de la TEP masiva se encuentran la estreptoquinasa, la uroquinasa y la alteplasa. El tenecteplase es un fibrinolítico de uso reciente para TEP aguda, se inició como terapia para síndromes coronarios agudos y enfermedad vascular cerebral isquémica. En la actualidad, se conoce que se está desarrollando un estudio multicéntrico internacional, con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad del tenecteplase en pacientes con TEP aguda⁴⁶.

Para usar la terapia fibrinolítica se emplearon los siguientes criterios: paciente con alto riesgo para TEP, que se presenta con choque cardiogénico y/o hipotensión arterial persistente. A pesar de que el uso de trombolíticos no es recomendado en pacientes con estabilidad hemodinámica, se puede valorar utilizarlo, si hay evidencia de disfunción ventricular derecha y no hay riesgo de hemorragia en el paciente⁴⁶.

Los esquemas de dosis aprobados para trombólisis son: con rt-PA 100 mg/ 2 h, menos dosis si el peso es menor a 60 kg, con uroquinasa 4400 U/kg en bolo, seguido por 4400 U/Kg hora por 12 o 24 horas y estreptoquina 250.000 U como bolo seguidos de 100.00 U/hr/24h⁴⁶.

En los casos de TEP con ausencia de inestabilidad hemodinámica o disfunción ventricular derecha no se recomienda la terapia trombolítica. Se pueden presentar complicaciones como hemorrágicas mayores en un 13 % de los casos y la hemorragia intracraneal en 1.9 %¹⁵, y este riesgo se incrementa cuando el paciente asocia comorbilidades⁴⁶.

Dentro de las contraindicaciones absolutas para trombólisis se encuentran la neoplasia intracraneana, trauma o cirugía reciente, sangrado activo, diátesis hemorrágica conocida y como contraindicaciones relativas están los ECV, cirugías o trauma del SNC en los dos meses previos, sangrado importante en los dos últimos meses, hipertensión mal controlada (200/110), cirugía mayor en menos de 10 días, trauma reciente, endocarditis, pericarditis, embarazo, retinopatía hemorrágica y aneurisma⁴⁶.

Embolectomía.

La embolectomía es el término que hace referencia a la fragmentación o extracción mecánica del trombo, se puede realizar de manera percutánea o quirúrgica. Al igual que la trombólisis, este procedimiento se recomienda en aquellos individuos con TEP e inestabilidad hemodinámica, pero se emplea en los pacientes que presenten una contraindicación para utilizar fibrinolíticos, o cuando la trombólisis no ha sido exitosa⁴⁶.

Par realizar una embolectomía percutánea se debe introducir un catéter, a través de un acceso venoso, hasta alcanzar la arteria pulmonar, con el objetivo de romper o aspirar el trombo⁴⁶.

Según Pulido T. et al.⁴⁶, los fundamentos para la realización de la embolectomía percutánea son los siguientes:

1. Alivio de la poscarga, es la intervención más importante en el manejo de la disfunción ventricular derecha causada por TEP masiva.

2. Obstrucción central produce un mayor incremento de la impedancia, al vaciamiento del ventrículo derecho.

3. Eliminación de la obstrucción central (aspiración) o su desplazamiento hacia la periferia (fragmentación), disminuye considerablemente la impedancia del VD.

Eid-Lidt et al.⁴⁷, por medio de un estudio, documentan la experiencia con 18 pacientes que presentaron TEP masiva e inestabilidad hemodinámica y que se trataron con fragmentación y aspiración, teniendo un porcentaje de éxito de 89 %, que se define como la mejoría en la saturación de oxígeno y presión arterial sistémica. Las complicaciones que se han reportado de la embolectomía percutánea son: la perforación o disección de estructuras cardiovasculares, el taponamiento cardiaco, la hemorragia pulmonar, las arritmias cardiacas y la pérdida sanguínea.

En cuanto a embolectomía quirúrgica, se realiza la extracción directa del trombo, por medio de una esternotomía media, con el apoyo de circulación extracorpórea. Asimismo, la inestabilidad hemodinámica y contraindicación para fibrinólisis farmacológica, otras

indicaciones para la embolectomía quirúrgica son la presencia de trombo en cavidades derechas o atrapado en un foramen oval⁴⁶.

Leacche et al.⁴⁸ publicaron los resultados de 47 pacientes que fueron sometidos a embolectomía quirúrgica, de 42 pacientes tres murieron en el transoperatorio, siendo la supervivencia a un año de 86 %. Dentro de las indicaciones para embolectomía quirúrgica que se presentaron estaban: contraindicación para terapia fibrinolítica en 45 % de los pacientes, falla del tratamiento médico en 10 % y disfunción ventricular derecha en 32 %.

El estudio concluyó que un enfoque terapéutico agresivo para la embolia pulmonar grande debe incluir un diagnóstico rápido y una intervención quirúrgica inmediata, ya que este tipo de abordaje ha mejorado los resultados de la embolectomía quirúrgica, lo que permite que en la actualidad se realice embolectomía pulmonar quirúrgica no solo en aquellos pacientes con gran carga central de coágulos y con compromiso hemodinámico, también permite que se puedan abordar pacientes hemodinámicamente estables con disfunción ventricular derecha documentada mediante ecocardiografía⁴⁸.

La guía de práctica clínica de fibrinólisis en EVT⁵⁷, documento, una serie de casos reportados donde se planteó el uso de la terapia fibrinolítica sistémica como terapia de rescate en pacientes hemodinámicamente inestables que reciben anticoagulación, como en aquellos pacientes que presenten un deterioro clínico súbito en ausencia de contraindicaciones para fibrinólisis, documentando un 90% de supervivencia en los pacientes que recibieron este tratamiento⁵⁷.

Además, menciona un estudio de 7 pacientes que presentaron TEP como complicación de la COVID-19 que se recibieron como tratamiento la fibrinólisis sistémica, donde se logró

mejoría en los siguientes parámetros, mejoría en la presión parcial de oxígeno alveolar (PaO₂), mejoría en la fracción presión parcial de oxígeno alveolar / fracción de oxígeno inspirado (PaO₂/FiO₂) y mejoría en la disfunción del ventrículo derecho⁵⁷.

A pesar de esto datos alentadores, se necesitan más estudios tipo de cohortes y ensayos clínicos randomizados que valúen los beneficios de la fibrinólisis en grandes grupos de pacientes, por lo que la sociedad europea de cardiología y el consenso americano de EP recomiendan su uso exclusivo en los pacientes con COVID-19 que se encuentren hemodinámicamente inestables como régimen de rescate, mientras no existan contraindicaciones⁵⁷.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5. Conclusiones.

- El COVID-19 es una enfermedad que se originó por un nuevo coronavirus, el *SARS-Cov-2*, el cual no se había detectado anteriormente en los seres humanos. Este virus presenta una clínica en la mayoría de los casos con síntomas leves como tos seca, cansancio, fiebre, aunque la fiebre es un síntoma que puede o no estar presente en los adultos mayores. Además, se pueden presentar otros síntomas leves como dolores, molestias, congestión nasal, secreción nasal, dolor de garganta y diarrea.

Dentro de los individuos infectados se presentan casos asintomáticos, pero, por otra parte, alrededor de 1 de cada 6 personas con COVID-19 se enferman con gravedad, presentando cuadros de neumonía leve a severa, con problemas importantes para respirar.

- El estado de hipercoagulabilidad relacionado al TEP en pacientes con COVID-19 se caracteriza por vías propias de la invasión endotelial del virus. El proceso inflamatorio y la lesión endotelial, asociados a esta infección vírica, generan un estado de inmutrombosis que potencia la activación de la coagulación con un aumento en la formación de trombina y la disminución de los anticoagulantes naturales de la sangre, que pretende generar una barrera en contra de la infección por el patógeno.
- El dímero D se eleva de manera temprana ante la coagulopatía que presentan los enfermos con COVID-19, los niveles altos del dímero D se asocian con un mal pronóstico de la enfermedad, por ende, se considera un marcador de laboratorio predictivo de severidad y mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Por lo anterior se ha sugerido que pacientes con niveles de dímero D elevados, reciban

como beneficio trombopprofilaxis, y ante un súbito deterioro respiratorio debe descartarse embolismo pulmonar.

- La anticoagulación terapéutica en pacientes con COVID-19 debe ser reservada únicamente para pacientes con un diagnóstico de ETEV confirmado. Sin embargo, en pacientes en estado crítico algunos clínicos recomiendan el uso de anticoagulación terapéutica, aún en ausencia de confirmación de ETEV.

La prevalencia de ETEV en los pacientes hospitalizados por COVID-19 es aproximadamente de 10-20 %, motivo por el que las guías de práctica clínica recomiendan el uso de trombopprofilaxis farmacológica en aquellos con alto riesgo trombótico, identificados mediante escalas bien validadas (Padua, IMPROVE).

- La HBPM tiene un mecanismo de acción que bloquea la trombina, permitiendo que se dé una amortiguación de la respuesta inflamatoria, produciendo una disminución en el daño endotelial, lo que hace que la HBPM sea la mejor opción terapéutica anticoagulante que ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19.
- El TEP es una urgencia que constituye una de las principales causas de morbimortalidad, en pacientes hospitalizados, la mayoría de estas muertes suceden durante las primeras horas del evento embólico, por eso el abordaje terapéutico debe instalarse de forma precoz y correcta. La magnitud del evento embólico define el tratamiento inicial, es decir, si el individuo está hemodinámicamente estable o si existe inestabilidad hemodinámica, también si presenta o no disfunción ventricular derecha (TEP masiva).

- Si el paciente presenta una embolia pulmonar no complicada se deberá iniciar medidas de soporte y manejo con anticoagulantes según los protocolos mencionados anteriormente en pacientes con COVID-19; por el contrario, si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica, el tratamiento deberá ser por medio de trombólisis o embolectomía.

5.1. Recomendaciones.

- Seguir realizando estudios para dar a conocer información más concluyente sobre la anticoagulación trombotrófica en los pacientes con COVID-19, ya que por ser una patología reciente falta más investigación que avale el uso de la profilaxis en personas que no presentan riesgo trombotrófico.
- Realizar más investigaciones sobre el dímero D como marcador predilecto de severidad en los pacientes con Covid-19, se conoce que en estos pacientes los niveles de este marcador se elevan; no obstante, no se tiene claro la relación causal directa de esta situación. Tener más estudios que aporten información de manera concreta puede llevar a un diagnóstico seguro de TEP como complicación en pacientes con coronavirus.
- Efectuar capacitaciones al personal de salud, con el objetivo de reconocer factores de riesgo trombotrófico y síntomas asociados a TEP en los pacientes enfermos por coronavirus, para lograr diagnosticar y tratar de manera oportuna al paciente. Cuando el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en estos pacientes se demora se pierde tiempo vital, exponiendo a los individuos a la muerte.
- Iniciar inmediatamente el tratamiento antitrombotrófico profiláctico en pacientes enfermos con coronavirus tomando en cuenta el estado de hipercoagulabilidad que presentan.
- Se deben tomar en consideración los factores de riesgo trombotrófico adicionales en los pacientes con COVID-19 para iniciar terapia farmacológica, utilizando escalas como Pauda e IMPROVE.

- La tromboprofilaxis no se recomienda en caso de anticoagulación y debe ser valorado el riesgo hemorrágico.
- Se recomienda el uso de HBPM sobre HNF, en pacientes hospitalizados tanto moderados como severos.
- En los pacientes COVID-19 con alto riesgo de trombosis, se recomienda HBPM como fármaco de primera línea, en ausencia de contraindicación.
- Ajustar la dosis de HBPM según peso y aclaramiento de creatinina del paciente.
- Mantener las dosis trombotrófica y terapéuticas de HBPM hasta el alta hospitalaria del paciente.
- Es mandatorio el uso de anticoagulación y trombotrófilaxis ya que el riesgo de mortalidad disminuye hasta un 20%.
- Se recomienda realizar recuento plaquetario y riesgo hemorrágico para realizar ajuste en la dosis.
- La trombotrófilaxis mecánica o compresión neumática intermitente se recomienda si la anticoagulación farmacológica está contraindicada.
- Al dar de alta al paciente, debe considerarse la posibilidad de extender profilaxis farmacológica hasta por 45 días.
- Se recomienda para el TEP la terapia con trombólisis o embolectomía si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica.

- Se recomienda la terapia fibrinolítica si cumple los siguientes criterios: paciente con alto riesgo para TEP, que se presenta con choque cardiogénico y/o hipotensión arterial persistente.
- A pesar de que el uso de trombolíticos no es recomendado en pacientes con estabilidad hemodinámica, se puede valorar utilizarlo si hay evidencia de disfunción ventricular derecha y no hay riesgo de hemorragia en el paciente.
- La embolectomía quirúrgica se deberá utilizar en pacientes con alto riesgo de TEP y donde la fibrinólisis está absolutamente contraindicada.
- La embolectomía percutánea se recomienda en pacientes con alto riesgo de TEP, como alternativa a la embolectomía quirúrgica, cuando la fibrinólisis está absolutamente contraindicada.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibarra G, García-Lee MT, González-Ávila AI, García-Chávez J, Guzmán-Chores L, Ledesma-de la Cruz C, et al. Propuesta para manejo de la coagulopatía asociada a la COVID-19 en adultos. *Gac Med Mex* [Internet]. 2021 [citado el 17 de diciembre de 2022];157(2):209–14. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000200209
2. Baccellieri D, Bertoglio L, Apruzzi L, Ardita V, D'Angelo A, Bossi M, et al. Incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el primer pico del brote italiano. *Flebología* [Internet]. 2021 [citado el 17 de junio de 2022];36(5):375–83. Disponible en: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel>.
3. Kyriakoulis KG, Kokkinidis DG, Kyprianou IA, Papanastasiou CA, Archontakis-Barakakis P, Dooundoulakis I, et al. Tromboembolismo venoso en la era del COVID-19. *Flebología* [Internet]. 2021[citado en 02 octubre 2022];36(2):91–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0268355520955083>.
4. Eljilany I, Elzouki A-N. Dímero D, fibrinógeno e IL-6 en pacientes con COVID-19 con sospecha de tromboembolismo venoso: una revisión narrativa. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2020 [citado 02 junio 2022]; 16:455–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S280962>.
5. Baselga MT, Fernández ML, Marín A, Fernández-Capitán C, Lorenzo A, Martínez-Alés G, et al. Trombosis y COVID-19: revisión de alcance. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [Internet]. 2022 [citado el 17 de junio de 2022];22(1):11–23. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-acta-colombiana-cuidado-intensivo-101-articulo-trombosis-covid-19-revision-alcance-S0122726220300823>

6. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2020 [citado el 24 de junio de 2022];73(9):749–57. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-recomendaciones-sobre-el-tratamiento-antitrombotico-articulo-S0300893220302062>
7. Porres-Aguilar M, Guerrero-de León MC, Grimaldo-Gómez FA, Izaguirre-Ávila R, Cabrera-Rayó A, Santos-Martínez LE, et al. Complicaciones trombóticas en la gravedad de COVID-19: enfoque en tromboembolia venosa, trombopprofilaxis y anticoagulación. CirCir [Internet]. 2020 [citado el 24 de junio de 2022];89(1):115–9. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2444-054X2021000100115&script=sci_arttext
8. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Riesgo tromboembólico y terapia anticoagulante en pacientes con COVID-19: evidencia emergente y llamado a la acción. Hno. J Haematol [Internet]. 2020 [citado el 28 de junio];189(5):846–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16727>
9. San Norberto García EM, Alonso Gómez N, Arroyo Bielsa A, de Haro Miralles J, Frías Vargas M, Romera Villegas A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de flebología y linfología de la SEACV. Angiología [Internet]. 2020 [citado el 05 de julio de

2022];72(4):186–97. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0003-

[31702020000400003](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0003-31702020000400003)

10. Benalcázar Freire JF, Tipantaxi Flores SS, Benítez Guerrero MA. SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. No todo es nuevo. *Angiología* [Internet]. 2020

[citado el 05 de julio de 2022];72(6):286–97. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0003-

[31702020000700002](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0003-31702020000700002)

11. Madrigal-Rojas JP, Quesada-Lora M, Garca, Snchez M, Solano-Chinchilla A. SARS CoV-2, manifestaciones clínicas y consideración en el abordaje diagnóstico de COVID-19. *Rev Med Cos Cen* [Internet]. 2021 [citado el 10 de julio de

2022];86(629):13–21. Disponible en: [https://www.medigraphic.com/cgi-](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101548&id2=)

[bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101548&id2=](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101548&id2=)

12. Álvarez-Rodríguez E, González González R, Torres-Gárate R, López-Riquelme P, González Martil I, Abad Cuñado V. Aprendiendo con el COVID-19: ¿y la anticoagulación? *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2020 [citado el 10 de julio de

2022];43(2):251–4. Disponible en:

<https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/81183>

13. Guillermo-Esposito C, Casais P, Cesarman-Maus G, Andrade-Orsi F, Martínez-Rovira R, de-Campos-Guerra JC, et al. Guía de profilaxia y tratamiento antitrombótico para pacientes con COVID-19. Consenso del Grupo Cooperativo Latinoamericano en Hemostasia y Trombosis (CLAHT). *Arch Cardiol Mex*

[Internet]. 2021 [citado el 13 de julio de 2022];91(Suplemento COVID):047–

54. Disponible en:
<https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S140599402021000600047&script=sciarttet>
14. Vista de recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de la respuesta inmune trombótica en pacientes con COVID-19 [Internet]. Uaca.ac.cr. [citado el 13 de julio de 2022]. Disponible en:
<http://revista.uaca.ac.cr/index.php/actas/article/view/345/1642>
15. Pulcha-Ugarte R, Pizarro-Lau M, Gastelo-Acosta R, Maguiña-Vargas C. ¿Qué lecciones nos dejará el COVID-19?: Historia de los nuevos coronavirus. Rev Soc Perú Med Interna (línea) [Internet]. 2020 [citado el 15 de julio de 2022];33(2):68–76. Disponible en:
<https://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/523>
16. Serrano-Cumplido A, Antón-Eguía Ortega PB, Ruiz García A, Olmo Quintana V, Segura Fragoso A, Barquilla García A, et al. COVID-19. La historia se repite y seguimos tropezando con la misma piedra. Semergen [Internet]. 2020 [citado el 15 de julio de 2022];46 Suplemento 1:48–54. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-covid-19-la-historia-se-repite-S1138359320302008>
17. Carlos J, Castro U. Tromboembolismo Pulmonar. Binasss.sa.cr. [Internet]. 2020 [citado el 17 de julio de 2022]. Disponible en:
<https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/620/art52.pdf>

18. Mattson Porth. Fisiopatología; salud-enfermedad un enfoque conceptual. Médica Paramericana. 12 a ed; 2010.
19. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología médica. [Internet]. 12a ed;2011 España: ELSIEVER. [consultado 12 de octubre 2022]. Disponible en: <http://www.untumbes.edu.pe/bmedicina/libros/Libros10/libro125.pdf>
20. FEC. Tromboembolismo pulmonar [Internet]. Fundación Española del Corazón. [citado el 20 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/tromboembolismo-pulmonar.html>
21. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. Quién.int. [citado el 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
22. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Laboratorio médico [Internet]. 2020 [citado el 20 de octubre de 2022];24(3):183–205. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/268>
23. Franco-Moreno A, Muñoz-Rivas N, Mestre-Gómez B, Torres-Macho J. Embolia pulmonar y COVID-19: Un cambio de paradigma. Rev Clin Esp [Internet]. 2020 [citado el 20 de octubre de 2022];220(7):459–61. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-tromboembolismo-pulmonar-covid-19-un-cambio-articulo-S0014256520301405>

24. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. Coagulopatía asociada a COVID-19: una respuesta de inmunotrombosis exacerbada. Clin Appl Thromb Hemost [Internet]. 2020 [citado el 20 de octubre]; 26:1076029620943293. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1076029620943293>
25. Carrillo-Esper R, Melgar-Bieberach RE, Jacinto-Flores SA, Tapia-Salazar M, Campa-Mendoza AN. Alteraciones de la coagulación en la COVID-19. Cir Cir [Internet]. 2020 [citado el 22 de octubre del 2022];88(6):787–93. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/cicr/v88n6/2444-054X-cir-88-6-787.pdf>
26. Montero, G. S. Eventos Trombóticos Macrovasculares Asociados a la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). Revisión de fisiopatología, manifestaciones clínicas, evolución y terapéutica [Tesis de postgrado en medicina y cirugía]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica;2021.
27. Jiménez-Soto R, Montiel-Romero S, Neme-Yunes Y, Demichelis-Gómez MR, Inclán-Alarcón SI, Soto RJ. Estrategias de anticoagulación en pacientes con COVID-19. Hematología Méx [Internet]. 2020 [citado el 24 de octubre del 2022]; 21(4)210-224. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2020/re204d.pdf>
28. Angulo Oliva P. Mecanismo de acción y síntesis de las heparinas. [Tesis de grado en Farmacia]. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid;2019.
29. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación

- diagnóstica y terapéutica. Arco Bronconeumol [Internet]. 2021 [citado el 25 de octubre de 2022];57:55–64. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-riesgo-trombotico-covid-19-revision-evidencia-articulo-S0300289620302684>
30. Páramo JA. Coagulopatía y trombosis: similitudes y diferencias entre los coronavirus patógenos. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2020 [citado el 26 de octubre de 2022];43(2):245–9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272020000200014
31. Piera Carbonell A, Frías Vargas M, García Vallejo O, García Lerín A, Cabrera Ferriols MA, Peiró Morant J, et al. COVID-19 y tromboprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria. Semergen [Internet]. 2020[citado el 26 de octubre del 2022];46(7):479–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2020.07.007>
32. González Guerrero C, Montoro Ronsano JB. Fisiopatología y tratamiento del sangrado crítico: una revisión de la literatura. Granja Hosp [Internet]. 2015 [citado el 10 de noviembre de 2022];39(6):382–90. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432015000600008
33. MedlinePlus - Información de Salud de la Biblioteca Nacional de Medicina [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 10 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/>

34. Ioan AM, Durante-López A, Martínez-Milla J, Pérez-Calvo C, Santos A. Embolia pulmonar en COVID-19. Cuando nada es lo que parece. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2020 [citado el 12 de noviembre de 2022];73(8):665–7. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-tromboembolia-pulmonar-covid-19-cuando-nada-articulo-S0300893220302177>
35. Scatularo CE, Farina J, Cigalini IM, Pérez GE, Wyss F, Saldarriaga C, et al. Tromboembolismo pulmonar agudo en tiempos de SARS-CoV-2: diagnóstico y tratamiento. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2021 [citado el 22 de diciembre de 2022];91(92):55–63. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-99402021000600055&script=sci_arttext
36. Franco-Moreno A, Herrera-Morueco M, Mestre-Gómez B, Muñoz-Rivas N, Abad-Motos A, Salazar-Chiriboga D, et al. Incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 y embolia pulmonar: Estudio COVID con ultrasonido de compresión: Estudio COVID con ultrasonido de compresión. *J Ultrasonido Med* [Internet]. 2021 [citado 12 de noviembre 2022] ;40(7):1411–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jum.15524>
37. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. Fisiopatología de COVID-19: una revisión. *Clin Immunol* [Internet]. 2020 [citado el 22 de noviembre del 2022];215(108427):108427. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166162030262X>
38. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Síndrome tromboinflamatorio obstructivo de los vasos pulmonares por COVID-

- 19 microvascular (MicroCLOTS): una hipótesis de trabajo del síndrome de dificultad respiratoria aguda atípica. Crit Care Resusc [Internet]. 2020[citado el 22 de noviembre del 2022];22(2):95–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.51893/2020.2.pov2>
39. Hernández- Cortez. Fisiopatología del tromboembolismo en el paciente con SARSCoV-2. Fmcaac.mx. [Internet]2021 [citado el 28 de noviembre de 2022];33 (2): Disponible en: <https://fmcaac.mx/revistaanestesia/Revista2-2021/Articulos%20Separados/Articulo1.pdf>
40. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 y tromboembolismo venoso: un metanálisis de estudios de literatura. Semin Thromb Hemost [Internet]. 2020;46(7):763–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715456>
41. Scatularo CE, Farina J, Cigalini IM, Pérez GE, Wyss F, Saldarriaga C, et al. Tromboembolismo pulmonar agudo en tiempos de SARS-CoV-2: diagnóstico y tratamiento. Arch Cardiol Mex [Internet]. 2021 [citado el 28 de noviembre de 2022];91(92):55–63. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-99402021000600055&script=sci_arttext
42. Franco-López Á, Escribano Poveda J, Vicente Gilabert N. Tromboembolismo Pulmonar en los pacientes con COVID-19. Angiografía con tomografía computarizada: resultados preliminares. J Negat No Posit Resultados [Internet]. 2020 [citado el 28 de noviembre de 2022];5(6):616–30. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2020000600616

43. Martínez Chamorro E, Revilla Ostolaza TY, Pérez Núñez M, Borrueal Nacenta S, Cruz-Conde Rodríguez-Guerra C, Ibáñez Sanz L. Embolia pulmonar en pacientes con COVID-19: estudio de prevalencia en un hospital de tercer nivel. Radiol (Ed. Ingles) [Internet]. 2021[citado el 29 de noviembre del 2022];63(1):13–21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033833820301405>
44. JAMA, Efecto de la anticoagulación profiláctica a dosis intermedia frente a dosis estándar sobre eventos trombóticos, tratamiento de oxigenación por membrana extracorpórea o mortalidad entre pacientes con COVID-19 ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Jamanetwork.com.2021 [citado el 30 de noviembre de 2022].;325(16):1620-1630 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777829>
45. B. Bikdeli, M.V. Madhavan, D. Jimenez, T. Chuich, I. Dreyfus, E. Driggin, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J Am Coll Cardiol. [citado el 30 de noviembre de 2022];S0735–1097 (2020). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.03>
46. Pulido, T., Reyes-Fuentes, LF, Beltrán-Gámez, M., Rodríguez, A., Rosado, C., del Valle-Zamora, K., Ramírez-Neria, P., de la-Garza, P. , Téllez, J., & Sandoval, J. (2012). Tratamiento de tromboembolia pulmonar aguda. Archivos de cardiología de México , 82 (1),48–53. <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-articulo-tratamiento-tromboembolia-pulmonar-aguda-X140599401222886X>

47. Sandoval J, Eid-Lidt G, González H, et al. Embolectomía no quirúrgica en tromboembolia pulmonar masiva. Una alternativa en casos seleccionados. En: Martínez Sanchez C, Martínez Reding JO, González Pacheco H (Editores). Urgencias Cardiovasculares. Tópicos selectos. Primera edición. México. Intersistemas. 2008. 207-217. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402012000100008
48. Leacche, M., Unic, D., Goldhaber, S. Z., Rawn, J. D., Aranki, S. F., Couper, G. S., Mihaljevic, T., Rizzo, R. J., Cohn, L. H., Aklog, L., & Byrne, J. G. (2005). Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 129(5), 1018–1023. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.10.023>
49. R. Ferrandis, B. Escontrela, C. Ferrando, M. Hernández, J. Herrera, F. Hidalgo, J. Librero, J.V. Llau, A. Martínez, A. Pajares, B. Tapia, E. Arruti, E. Bassas, A. Blasi, A. Calvo, Eficacia de la trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes críticos con COVID-19: estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, Volume 70, Issue 3, 2023, Pages 129-139, ISSN0034-9356, <https://doi.org/10.1016/j.redar.2022.01.014>.
50. Ortiz Legrá Ruber, Pérez Castillo Mayvi, Peña Batista Andrés Pavel. Trombocitopenia inducida por heparina de bajo peso molecular en un paciente con COVID-19. *Medisur* [Internet]. 2022 Feb [citado 2023 Mar 22]; 20(1): 146-51. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2022000100146&lng=es. Epub 28-Feb-2022.
51. Peralta Cáceres RE. Tromboembolismo pulmonar y COVID-19. [Ecuador]: Universidad Católica de Cuenca; 2020.

52. Mangarelli C. Profilaxis de eventos tromboembólicos en pacientes con COVID19. IECS [internet]. 2020[citado Agost 2020]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1100165/iecs-irr-773-va-profilaxiscovid-19-1.pdf>.
53. López Fontalvo J, Ballesteros Palencia SK, Coronado Pulido SY, Arias Botero JH. Incidencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes hospitalizados con COVID-19 [Incidence of venous thromboembolic events in patients hospitalized with COVID-19]. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2022 Jun;22:S11–8. Spanish. doi: 10.1016/j.acci.2022.02.004. Epub 2022 Mar 14. PMID: PMC8919798.
54. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
55. Martínez-Montalvo CM, Mondragón-Cardona Á, Maluche-Osorio A, Tovar-Medina JP, Salamanca-Muñoz DF, Trujillo-Silva GC, et al. Experiencia en el uso de tromboprofilaxis farmacológica en un hospital colombiano de tercer nivel. Acta médica peru [Internet]. 2018 [citado el 21 de abril de 2023];35(2):108–15. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000200005.
56. Grafital. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 [Internet]. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH); 2020 [citado el 21 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>.

57. Covid P. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE FIBRONOLISIS EN ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN [Internet]. Edu.ec. [citado el 21 de abril del 2023]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/18610/5GPC%20DE%20FIBRONOLISIS%20COVID-19.pdf?sequence=1&isAllowed=y>