

Tromboprofilaxis y anticoagulación en COVID-19

Thromboprophylaxis and anticoagulation in COVID-19.

Livier Gómez-Limón,¹ Axel Hiram Hernández-Pineda,² Christian Irán Castellón-Lomelí,¹ Julio Abraham Cruz-Rodríguez³

Resumen

La reacción inmunológica que provoca la tormenta de citocinas en la infección por el nuevo coronavirus facilita la aparición de daño microvascular, endotelial y celular directo, lo que lleva a un estado protrombótico y eventos de tromboembolismo a diferentes aparatos y sistemas como complicación. De ahí la necesidad de proporcionar adecuada terapia profiláctica o manejo anticoagulante en tiempo y dosificación adecuados a estos pacientes, así como un estudio de la coagulación y hemostasia individualizado. En este documento se pretende resumir de manera práctica la evidencia publicada hasta el momento y otorgar una visión más amplia de los fenómenos fisiopatológicos que suceden en este estado hiperinflamatorio que mucho nos ha enseñado desde su llegada.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; coronavirus; anticoagulación.

Abstract

The immunological reaction that facilitates the cytokine storm in the infection by the new coronavirus facilitates the appearance of microvascular, endothelial and direct cellular damage, which leads to a prothrombotic state and events of thromboembolism to different apparatus and systems as a complication. Therefore, the need to provide adequate prophylactic therapy or anticoagulant management in time and adequate dosage to these patients, as well as an individualized coagulation and hemostasis study. This document is intended to summarize in a practical way the evidence published to date and provide a broader view of the pathophysiological phenomena that occur in this hyperinflammatory state that has taught us a lot since its arrival.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Coronavirus; Anticoagulation.

¹ Servicio de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad número 1, Centro Médico del Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México.

² Servicio de Cardiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

³ Servicio de Medicina de Rehabilitación, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 17 de enero 2021

Aceptado: 20 de mayo 2021

Correspondencia

Livier Gómez Limón
Livier.gomez.limon@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Gómez-Limón L, Hernández-Pineda AH, Castellón-Lomelí CI, Cruz-Rodríguez JA. Tromboprofilaxis y anticoagulación en COVID-19. Med Int Mex 2022; 38 (2): 378-387.

ANTECEDENTES

La COVID-19, así como otros procesos infecciosos graves, desencadena una importante respuesta inflamatoria, que facilita la aparición de daño microvascular con activación anómala del sistema de la coagulación, provocando vasculitis de pequeño vaso y microtrombosis. Esto se manifiesta como trombosis venosa o arterial. Otros mecanismos en esta nueva enfermedad incluyen daño endotelial debido a la unión del virus al receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 que está presente en la superficie de las células epiteliales pulmonares, los enterocitos del intestino delgado, endotelio de arterias y venas y en músculo liso de múltiples órganos. Su replicación causa daño celular directo y liberación de enzimas proinflamatorias. Asimismo, se produce oclusión microvascular por hipoxia de origen respiratorio.¹⁻⁵

En relación con la reacción inmunológica observada en estos pacientes, recientemente se ha utilizado el término de *MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome)* como hipótesis fisiopatológica del síndrome de dificultad respiratoria aguda atípico asociado con COVID-19. Esta teoría presume que, en individuos predispuestos, el daño viral alveolar es seguido por una reacción hiperinmunitaria del huésped y por trombosis pulmonar microvascular. Este síndrome tromboinflamatorio endotelial progresivo también puede involucrar el lecho microvascular de cualquier órgano vital, lo que lleva a la insuficiencia de múltiples órganos y a la muerte.⁶

En la bibliografía publicada hasta el momento se encuentran varios casos clínicos y series de casos de pacientes con COVID-19 severo que tuvieron predominantemente trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. De ahí surge la necesidad de la tromboprofilaxis en casos sospechosos y confirmados de COVID-19.⁷

El riesgo trombótico, como en cualquier enfermedad, depende de factores relacionados con el paciente y otros relacionados con el tipo de enfermedad y condición clínica. Entre los factores individuales están: sexo, edad, obesidad, consumo de ciertos fármacos protrombóticos, antecedente de trombosis venosa profunda, neoplasia, embarazo, cirugía, traumatismo reciente y existencia de comorbilidades. Añadidos a esto se encuentran los atribuibles al tratamiento implementado en pacientes graves. Ellos son: sepsis, estado de choque, síndrome de dificultad respiratoria aguda, inmovilización, administración de sedantes y vasopresores, colocación de accesos vasculares y enfermedades agregadas, como pueden ser: infección concomitante, insuficiencia cardíaca e infarto agudo de miocardio, por mencionar algunos de los más comunes. Por último, se consideran factores de mayor riesgo trombótico en COVID-19 los siguientes: dímero D > 3000 ng/mL o enfermedad severa; que se caracteriza por mayor respuesta inflamatoria sistémica, lo que se evidencia con las siguientes alteraciones bioquímicas: proteína C reactiva (PCR) > 150 mg/L, dímero D > 1500 ng/mL, ferritina > 1000 ng/mL, linfopenia < 800 x 10⁶/L, IL-6 > 40 pg/mL.^{8,9}

Debido al análisis retrospectivo de los casos publicados, las nuevas recomendaciones e investigaciones van orientadas hacia la evaluación del sistema de coagulación en pacientes graves. Por tanto, deben vigilarse cada dos días los valores de tiempo de protrombina (TP) y el radio internacional estandarizado (INR), éstos se alargan por la deficiencia cualitativa o cuantitativa de los siguientes factores de la coagulación: II, V, VII, X y fibrinógeno o por la presencia de anticoagulantes. Evaluar también el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTP), éste se alarga por la presencia de inhibidores en el plasma o por deficiencia de los factores II, V, VII, IX, X, XI y XII de la coagulación y se acorta en estados de hipercoagulabilidad. El

tiempo de trombina prolongado y fibrinógeno en concentraciones normales indica la existencia de sustancias anticoagulantes en la sangre. El tiempo de trombina prolongado y la disminución del nivel de fibrinógeno sugieren hipofibrinogenemia. Otro sistema importante que evaluar en estos pacientes es el fibrinolítico con el dímero D y los productos de degradación de fibrina, ya que su elevación indica actividad. Idealmente los análisis básicos ya citados deben complementarse con un estudio por tromboelastógrafo.^{4,10}

En los análisis retrospectivos de los casos en Wuhan, China, se observó que los pacientes finados tenían concentraciones más elevadas de dímero D y productos de degradación de fibrina, así como prolongación de TP y TTP. Otros estudios reportan que la elevación del dímero D es un factor de riesgo independiente de síndrome de dificultad respiratoria aguda y de mortalidad en pacientes con COVID-19. Por lo mencionado y por la necesidad de establecer un predictor de trombosis en estos casos, se ha utilizado el dímero D como marcador y guía para el tratamiento trombotoprolifáctico. Los puntos de corte varían, pero, en síntesis, la bibliografía menciona que el aumento de más de 2 µg/mL se asocia con mayor mortalidad y, de acuerdo con las concentraciones de dímero D, se ajusta la dosis de anticoagulante. Incluso la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia lo considera indicador de gravedad y que, aun en ausencia de otros síntomas y signos, pero con valores > 3000 ng/mL estos pacientes deben hospitalizarse para el tratamiento óptimo de anticoagulación.^{4,8,11,12,13}

En pacientes que no precisan hospitalización las medidas de prevención son la deambulaci3n, cambios de posici3n cada hora y movimientos de flexi3n y extensi3n en las extremidades inferiores.⁹

Habitualmente se utilizan escalas para predecir el riesgo protromb3tico; en pacientes con

enfermedad m3dica y hospitalizaci3n se utiliza internacionalmente la escala de PADUA y m3s recientemente la escala IMPROVE en su versi3n para trombosis y para valorar riesgo hemorr3gico; se recomienda su uso particularmente para valorar el riesgo de sangrado ya que por los estudios realizados es conveniente iniciar la trombotoprolifaxis a todos los pacientes hospitalizados, independientemente del resultado obtenido en esas escalas, ya que se ha observado que el tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular reduce la mortalidad un 48% a los 7 d3as y un 37% a los 28 d3as y logra mejor3a significativa del cociente presi3n arterial de ox3geno/fracci3n inspirada de O₂ (PaO₂/FiO₂) al mitigar la formaci3n de microtrombos y la coagulopat3a pulmonar asociada que se han observado en varias series de necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19 que muestran, la mayor parte de ellas, signos de da3o alveolar difuso con neumocitos at3picos, as3 como signos de microtrombosis difusa a nivel perif3rico.¹⁴⁻¹⁹

La Sociedad Americana de Hematolog3a recomienda que todos los pacientes con COVID-19 que requieran hospitalizaci3n, en quienes el riesgo de hemorragia sea inferior al de trombosis, reciban trombotoprolifaxis; idealmente con una heparina de bajo peso molecular por contar con una vida media corta y menos interacciones farmacol3gicas. Otras referencias prefieren heparina no fraccionada intravenosa debido a la facilidad de reversi3n con protamina y menor contacto con el paciente. Tambi3n es importante recordar sus propiedades antiinflamatorias debidas al bloqueo de la trombina que disminuye la respuesta inflamatoria. La dosis recomendada var3a acorde con la bibliograf3a revisada; sin embargo y de manera general, y sin olvidar que el manejo se individualiza en cada paciente, puede establecerse una dosis de 40 mg subcut3nea (SC) cada 24 horas de heparina de bajo peso molecular y su equivalente de 4000 UI al d3a de heparina no fraccionada en personas con

peso menor o igual a 100 kg y 60 mg SC cada 24 horas en mayores de 100 kg.^{2,4,13,16}

En caso de antecedente de trombocitopenia inducida por heparina y la tasa de filtración glomerular es > 50 mL/min se sugiere administrar fondaparinux 2.5 mg/24 h SC; si la de filtración glomerular está entre 20 y 50 mL/min, reducir a dosis de 1.5 mg/24 h o dar alternativas, como argatrobán o bivalirudina, en casos de tasa de filtración glomerular < 30 mL/min la dosis es de 20 mg SC de enoxaparina cada 24 horas o recurrir a alternativas, como la nadroparina a 0.3 mL SC cada 24 horas que no requiere ajuste de dosis, si la tasa de filtración glomerular es < 15 mL/min es preferible administrar 5000 UI de heparina no fraccionada y si existe contraindicación absoluta o alto riesgo de sangrado (**Cuadro 1**) usar medidas mecánicas, como medias compresoras o dispositivos neumáticos intermitentes. No se recomiendan ambas medidas terapéuticas. Por otro lado, en caso de persistir con fenómenos trombóticos, la profilaxis debe aumentar de intensidad.^{2,4,13,14,20}

En el caso de pacientes críticos con infección moderada a severa, definidos por las siguientes características: concentraciones muy elevadas de dímero, coagulopatía, síndrome de tormenta de citocinas o insuficiencia multiorgánica, las recomendaciones varían; algunas referencias han planteado la anticoagulación terapéutica a dosis

plena de 1 mg/kg SC cada 12 horas hasta que la concentración de dímero D del paciente vuelva a la normalidad la dosis es diaria en los pacientes críticos, aun en ausencia de confirmación de enfermedad tromboembólica venosa, bajo la hipótesis no demostrada de un potencial beneficio para prevenir la trombosis microvascular. Otros, en cambio, reservan la anticoagulación plena para los diagnósticos confirmados de enfermedad tromboembólica venosa.^{21,22}

En caso de administrar heparina no fraccionada se recomienda 1 mg/kg IV cada 12 horas y modificar acorde con el estado clínico y pruebas de coagulación, ya que debe vigilarse la actividad del factor Xa con el objetivo de mantenerlo entre 0.6 y 1.0 UI/mL y mantener la actividad del factor III antitrombina > 80%. En caso de que el dímero D aumente $\geq 5 \mu\text{g/mL}$, debe administrarse heparina no fraccionada a dosis de 3-15 UI/kg por hora, con pruebas de coagulación y plaquetas cada 4 horas hasta llegar a la meta de 5 $\mu\text{g/mL}$. Posteriormente se reinicia la heparina de bajo peso molecular. Liny y su grupo proponen una pauta de heparina de bajo peso molecular de 100 UI/kg/12 h durante 5 días cuando el dímero D es más de 4 veces el límite superior de la normalidad con criterios de coagulopatía intravascular diseminada.^{2,4,9,13,20,23,24} Una manera práctica de ajustar la dosis tromboprolifáctica acorde con el dímero D se resume en el **Cuadro 2**.²⁵

Los pacientes críticos, como parte de la insuficiencia multiorgánica, pueden padecer coagulopatía intravascular diseminada. Esto debido al consumo excesivo de factores de coagulación y plaquetas por el proceso inflamatorio, lo que provoca disfunción de la coagulación y, por último, produce coagulopatía intravascular diseminada. Se ha evidenciado que el aumento progresivo del dímero D durante la hospitalización se asocia con insuficiencia multiorgánica y coagulopatía intravascular diseminada. Para su

Cuadro 1. Contraindicaciones absolutas de la tromboprofilaxis

Plaquetas < 25 x10 ⁹
Hemorragia intracraneal o traumatismo reciente
Trastornos hereditarios de la coagulación
Endocarditis bacteriana aguda
Sangrado activo
Evento vascular cerebral
Cirugía reciente < 12 horas
Hipertensión persistente > 230/120 mmHg
INR > 2

Cuadro 2. Dosis tromboprolifática acorde con el dímero D

Dímero D (ng/mL)	Peso	Heparina de bajo peso molecular
< 1000	< 100 kg	40 mg SC diarios de enoxaparina
	100-150 kg	40 mg SC de enoxaparina cada 12 h
	> 150 kg	60 mg SC de enoxaparina cada 12 h
1001-3000	< 100 kg	40 mg SC de enoxaparina cada 12 h
	100-150 kg	80 mg SC de enoxaparina cada 12 h
	> 150kg	120 mg SC de enoxaparina cada 12 h
> 3001	< 100 kg	175 UI/kg de tinzaparin

diagnóstico se recomienda utilizar los siguientes criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia: grado de trombocitopenia, aumento de las concentraciones de fibrina, alargamiento del tiempo de protrombina y concentración de fibrinógeno. La puntuación mayor a 5 establece el diagnóstico y obliga a proporcionar un tratamiento adecuado, que consiste en: control del sangrado con reemplazo de productos sanguíneos; si las relaciones TP/INR o TTP son mayores de 1.5, administrar plasma fresco congelado 15-25 mg/kg; si el fibrinógeno es < 1.5 g/L, administrar crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno; si las plaquetas son < 50 x 10⁹/L, trasfundir concentrados plaquetarios.^{4,26,27,28}

En el supuesto escenario de una trombosis venosa profunda /TEP por clínica, se recomienda iniciar la anticoagulación a dosis plena; como ya está establecido en esta enfermedad, en vez de esperar un estudio de imagen como diagnóstico. Esto debido al riesgo de contaminación que existe al trasladar un paciente. A su egreso deberá indicarse profilaxis farmacológica hasta 45 días después.^{13,22}

Algunos casos especiales son los pacientes en tratamiento previo con antiplaquetarios, en los que no se contraindica la anticoagulación. Otra condición es la anticoagulación previa, las indicaciones clásicas de anticoagulación incluyen fibrilación auricular crónica, válvulas cardíacas protésicas y trombo intraventricular posterior a infarto agudo de miocardio en región anterior. Debido a la frecuencia de pacientes en tratamiento anticoagulante con antagonistas de vitamina K (warfarina o acenocumarina) o anticoagulantes orales directos (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán), se ha visto aumento en el número de pacientes hospitalizados con COVID-19, bajo un régimen anticoagulante previo. Los pacientes que ya recibían terapia anticoagulante o terapia antiplaquetaria deberán continuar con el mismo tratamiento médico, con ciertas especificaciones. Los pacientes en tratamiento con antagonistas de vitamina K en particular muestran alta inestabilidad de los rangos terapéuticos de INR, especialmente asociada con la dieta, medicamentos concomitantes, insuficiencia hepática y cardíaca.^{2,13,16,26,29-32}

En relación con la anticoagulación en fibrilación auricular y terapia anti-COVID-19, los principios que guían la terapia en pacientes con fibrilación auricular no valvular y COVID-19 son los mismos que guían a los pacientes sin COVID-19, aunque existe poca información de las interacciones medicamentosas en la terapia farmacológica contra COVID-19.³⁰

Los anticoagulantes orales de acción directa, como los inhibidores de factor Xa o inhibidor de trombina, tienen interacciones en los pacientes en tratamiento con las terapias contra COVID-19. El apixabán es predominantemente metabolizado por CYP3A4 con un componente menor de eliminación renal (27%). Lopinavir/ritonavir y danuravir/cobicistat son inhibidores potentes de CYP3A4; la coadministración generalmente no se recomienda y, en caso de

ser necesaria, debe reducirse la dosis un 50% o realizar el cambio a heparina de bajo peso molecular. El rivaroxabán se metaboliza por el citocromo hepático CYP3A4, con excreción renal de un 30%; tiene interacción también con lopinavir/ritonavir y la coadministración no se recomienda; sin embargo, el rivaroxabán puede administrarse en pacientes que reciben azitromicina (inhibidor débil de CYP3A4) con precaución. El edoxabán se excreta principalmente por la orina, con metabolismo hepático por CYP3A4 < 4%. La dosis debe reducirse con la administración concomitante de azitromicina y la combinación con ritonavir/lopinavir no se recomienda, debido a la falta de información de la interacción farmacológica. Los datos preliminares con remdesivir y con fármacos inmunomoduladores no muestran interacciones significativas.^{16,30,32}

Los efectos de los antagonistas de la vitamina K son potenciados por la azitromicina, mientras que la ribavirina y el lopinavir/ritonavir disminuyen el efecto de la warfarina por mecanismos poco conocidos. En varios reportes de casos, se requirió aumentar la dosis de warfarina hasta un 40% con ribavirina y 125% con ritonavir para mantener las metas de INR. Tocilizumab y sarilumab pueden aumentar potencialmente el metabolismo de la warfarina al ser inductores de CYP. Los esteroides aumentan la biodisponibilidad de warfarina, afectando el INR. Por tanto, es necesario realizar vigilancia frecuente del INR de los pacientes con administración concomitante de fármacos contra COVID-19. No se ha documentado interacción farmacológica entre la heparina no fraccionada y la enoxaparina con los tratamientos contra COVID-19. La heparina no fraccionada es metabolizada por el sistema reticuloendotelial y las células endoteliales y los metabolitos de enoxaparina son excretados vía renal. Por tanto, las heparinas son los anticoagulantes de elección en los pacientes con COVID-19 que cursan con fibrilación auricular.

Los anticoagulantes orales de acción directa pueden administrarse en pacientes con fibrilación auricular tras el alta hospitalaria. En el **Cuadro 1** se resumen las estrategias para el reemplazo de la anticoagulación oral por heparinas.^{30,31,32}

Otra posibilidad es la anticoagulación en portadores de prótesis valvulares cardíacas y COVID-19. En los pacientes con tratamiento previo con anticoagulantes orales, cuya indicación no se asocia con válvulas cardíacas mecánicas, se sugiere el reemplazo de los anticoagulantes orales por heparinas parenterales para evitar el riesgo de trombosis o hemorragias. En el caso de los portadores de válvulas cardíacas protésicas, los antagonistas de vitamina K continúan siendo los fármacos de elección. En este grupo de pacientes, se requiere vigilancia estricta de INR para mantener los rangos terapéuticos, mediante la toma diaria de tiempos de coagulación, ya que tienen mayor variabilidad asociada con el tratamiento administrado al paciente con COVID-19, el metabolismo y la insuficiencia orgánica. En caso de que no sea posible mantener los fármacos orales, se debe considerar heparina de bajo peso molecular 100 UI/kg cada 12 horas o heparina no fraccionada. En los pacientes ambulatorios que toman antagonistas de la vitamina K y que no tienen unos INR estables recientes, y que son incapaces de realizar controles del INR en su domicilio, es razonable que cambien a un tratamiento con un nuevo anticoagulante oral si no existen contraindicaciones y no hay problemas de acceso o disponibilidad para el fármaco.^{16,30,31} **Cuadro 3**

Una vez egresados y como cualquier paciente que requirió hospitalización por otra causa, el riesgo tromboembólico permanece como máximo 90 días; por lo que debe recomendarse la deambulacion y la actividad física. Hasta el momento no existe ningún consenso sobre el manejo antitrombótico extendido a domicilio tras el alta hospitalaria, pero se recomienda

Cuadro 3. Método de reemplazo de anticoagulantes orales por anticoagulantes parenterales

Fármaco	Tromboembolismo venoso	Fibrilación auricular no valvular	Válvula cardíaca mecánica o biológica reciente
Antagonistas de la vitamina K	Detener; al alcanzar INR < 2.0 iniciar HBPM o HNF si la TFG es < 15 mL/min	Detener; al alcanzar INR < 2.0 iniciar HBPM o HNF si la TFG es < 15 mL/min	No detener y mantener rango terapéutico de INR; si no se puede continuar, HPBM 100 UI/kg cada 12 horas o HNF
Anticoagulantes orales directos	Detener; tras 12-24 horas iniciar HBPM o HNF si la TFG es < 15 mL/min	Detener; tras 12-24 horas iniciar HBPM o HNF si la TFG es < 15 mL/min	No prescribir

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TFG: tasa de filtración glomerular.

continuar el tratamiento un mínimo de 7-10 días. Algunos expertos sugieren la tromboprolifaxis extendida hasta completar 30-45 días en pacientes con factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa preexistentes o persistentes: movilidad reducida, obesidad, enfermedad tromboembólica venosa previa, cáncer activo, dímero D elevado (más de dos veces el límite superior normal al alta) u otras condiciones protrombóticas si el riesgo hemorrágico es bajo.^{2,20,22,33}

Lo anterior aunado a una evaluación periódica del riesgo trombótico y hemorrágico, así como el cribado clínico de enfermedad tromboembólica venosa y, de ser necesario, complementar con angiotomografía de tórax, ecografía de miembros inferiores o ambas. Se prefieren, por facilidad de administración y seguridad, los nuevos anticoagulantes orales de acción directa: rivaroxabán 10 mg vía oral diario durante 31-39 días.^{22,34}

Figura 1

CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV-2 dentro de su espectro inmunopatogénico es un proceso inflamatorio con componentes de daño vascular, endotelial y protrombótico con afección principal en los vasos de calibre pequeño. La aparición de estos componentes es factor de mal

pronóstico en los pacientes que cursan con esta enfermedad, ya que complementan la afección pulmonar originada directamente por este virus, por lo que es una prioridad el manejo antitrombótico en estos pacientes.

Previo al inicio del tratamiento es necesario identificar los factores individuales basales (peso, edad, sexo, cirugías previas u otros estados comórbidos), además de los factores de riesgo que se generan en los cuidados hospitalarios, como la colocación de accesos vasculares, sepsis, administración de medicamentos sedantes o vasopresores, esto con el fin de conocer el riesgo trombótico del paciente y generar una adecuada intervención terapéutica.

El dímero D es un marcador de respuesta fibrinolítica y funciona como guía para evaluar el tratamiento tromboprolifáctico y hospitalización, estableciendo puntos de corte para esto último cuando son mayores de 3000 ng/mL a pesar de que no haya síntomas.

De igual manera, en los pacientes ambulatorios se recomiendan medidas no farmacológicas, como es la movilización temprana, intermitente y constante. A diferencia de los pacientes hospitalizados que sí requerirán manejo farmacológico otorgado principalmente por heparinas de bajo peso molecular, siempre ajustando su

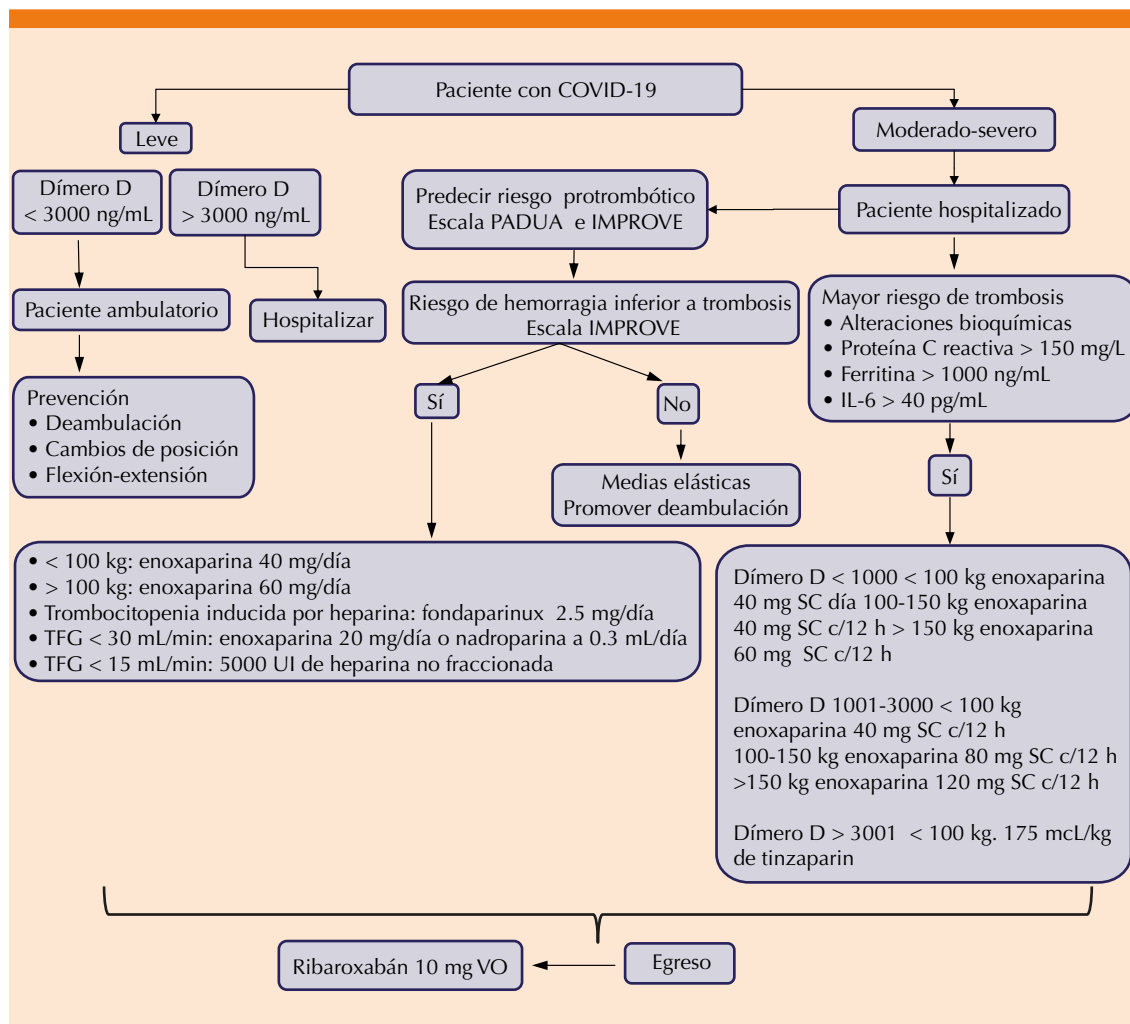


Figura 1. Algoritmo de tromboprofilaxis en COVID-19. Resume el protocolo a seguir en pacientes con riesgo tromboembólico elevado, incluyendo fármaco de elección, dosis y estudios paraclínicos a solicitar.

dosificación ante variables, como el peso, la función renal, el riesgo de sangrado y si el paciente está estable o no.

Los pacientes que cursan con algunas situaciones especiales, como los portadores de válvulas cardíacas protésicas, fibrilación auricular crónica, trombos intracavitarios y que por estas razones estén en tratamiento anticoagulante previo, ya sea con antagonistas de la vitamina K o con an-

ticoagulantes orales directos, deberán continuar con la misma terapéutica, salvo especificaciones concordantes a la dieta y administración de medicamentos que puedan causar interacciones, principalmente con los antagonistas de la vitamina K; en el caso de que no pueda retirarse el medicamento que genere la interacción, podrá realizarse un cambio a heparina de bajo peso molecular o reducir la dosis de éste y, por consecuencia, vigilar frecuentemente el INR.

A su egreso los pacientes deberán iniciar movilización temprana y actividad física dentro de las posibilidades funcionales y continuar con tratamiento trombotoprolifáctico hasta por 6 a 7 semanas posteriores a su egreso en caso de padecer comorbilidades.

Sabemos que esta enfermedad ha generado intriga respecto a los tratamientos en los trabajadores de la salud y en la población en general; sin embargo, por las complicaciones que tiene a nivel inmunopatogénico y que han derivado en morbilidad y mortalidad altas en todo el mundo, la terapia antitrombótica se ha colocado como uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de los pacientes que cursan con COVID-19, independientemente de su gravedad o estados comórbidos previos, ya que su indicación de forma adecuada ha disminuido la mortalidad de los pacientes y ha generado menores gastos hospitalarios asociados con estancias prolongadas debido a complicaciones tromboticas prevenibles.

REFERENCIAS

1. Ten VS1, Pinsky DJ. Endothelial response to hypoxia: physiologic adaptation and pathologic dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2002; 242-50. DOI: 10.1097/00075198-200206000-00008.
2. Baumann L. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. *American Society of Haematology*. 2020. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
3. Klok FA, Krulp M, van der Meer N, Arbous M, 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.
4. Song J, Wang G, Zhang W, Zhang Y, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Military Medical Research* 2020. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>.
5. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1421-1424. DOI: 10.1111/jth.14830.
6. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggieri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020; 22 (2): 95-97.
7. Middeldorp S, Coppens M, Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888.
8. Kollias A. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *Br J Haematol* 2020 doi: 10.1111/bjh.16727.
9. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de trombotoprolifaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. *Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia*, 2020.
10. Griffin P, Neal S. Bethesda, Manual de Hematología Clínica. 4th ed. Wolters Lwwer, 2018; 20: 419-457.
11. Litao Z. Dimer D levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-1. *Int Soc Thrombosis Haemostasis* 2020. doi: 10.1111/jth.14859.
12. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated d-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thrombotoprophylaxis. *TH Open* 2020; 59-65. doi: 10.1055/s-0040-1705137.
13. Massachusetts General Hospital. Aspectos hematológicos durante el COVID-19. *The General Hospital Corporation*. 2020.
14. Piera-Carbonell A, Frías-Vargas M, García-Vallejo O, García-Lerín A, Cabrera-Ferriols MA, Peiró-Morant J, Carrasco-Carrasco, et al. COVID-19 y trombotoprolifaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria. *Semergen* 2020; 46 (7): 479-486. DOI: 10.1016/j.semereg.2020.07.007.
15. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
16. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombotico durante la ´pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología *Rev Esp Cardiol* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>
17. Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury / acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11: 414-422. doi: 10.1111/1751-2980.12815.
18. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
19. Fox S, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JW, Heide R. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The First

- autopsy series from New Orleans. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
20. Bagot C, Miles B, Chalmers G, et al. GGC Medicines Guidelines Prevention of thrombosis in COVID 19 in adult inpatient not receiving renal replacement therapy (RRT) on critical care wards. 2020.
 21. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1094-1099. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.
 22. López-Reyesa R, Osculloa G, Jiménez D, Canoc I, García-Ortega A. Thrombotic risk and Covid-19: Review of current evidence for a better diagnostic and therapeutic approach. *Arch Bronconeumol* 2020. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.07.033.
 23. Barrett C. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. International Society on Thrombosis and Haemostasis 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14860>.
 24. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
 25. NHS Covid Treatment Group. Thromboprofilaxis and anticoagulación en COVID 19 infección. Imperial College Healthcare. 2020.
 26. Retter A. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. Prof Beverley Hunt OBE 2020.
 27. Taylor FB. ISTH Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2004.
 28. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018; 845-854. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-804096>.
 29. Roffi M, Oechslin E. Kardiologische Indikationen zur oralen Antikoagulation. *Cardiac indications for oral anticoagulation. Praxis (Bern 1994)* 2004; 93 (38): 1549-1555. DOI: 10.1024/0369-8394.93.38.1549.
 30. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Int Emerg Med* 2020; 1-5. DOI: 10.1007/s11739-020-02331-1.
 31. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
 32. Rattanawong P, Shen W, Masri H, Sorajja D, et al. Guidance on short-term management of atrial fibrillation in coronavirus disease 2019. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e017529. doi: 10.1161/JAHA.120.017529.
 33. Bikdeli B. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020; 14. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
 34. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.