



Contribución Especial

Tromboprofilaxis en paciente hospitalizado por Sars-Cov-2

Thromboprophylaxis in the Sars-Cov-2 hospitalized patient

Rosa Cotrina-Pereyra^{1,2,a}, César Sisniegas-Vergara^{3,4,b}

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.903>

RESUMEN

Introducción: Los pacientes infectados por el virus SARS-CoV2 son hospitalizados por neumonía e insuficiencia respiratoria aguda. En ellos aparecen hipercoagulabilidad, micro y macro trombosis. El severo incremento del dímero D ha llevado al uso de tromboprofilaxis con dosis mayores a la estándar con resultados controversiales. El presente artículo tiene el objetivo de orientar al médico en una tromboprofilaxis racional para reducir las complicaciones trombóticas y evitar las hemorragias asociadas a la anticoagulación y a la enfermedad de fondo. Se esperan los resultados de los ensayos clínicos controlados aleatorizados para el manejo óptimo del estado hipercoagulable.

Palabras Clave: Neumonía por el Nuevo Coronavirus (2019-nCoV), infecciones por coronavirus, trombosis, anticoagulantes, síndrome respiratorio agudo grave, neumonía viral (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Patients with the SARS-CoV2 virus are hospitalized for pneumonia and acute respiratory failure. Hypercoagulability, micro and macro thrombosis appear in them. The severe increase in D-dimer has led to the use of thromboprophylaxis with doses higher than the standard with controversial results. The present article aims to guide the physician in a rational thromboprophylaxis to reduce thrombotic complications and avoid bleeding associated with anticoagulation and underlying disease. The results of randomized controlled clinical trials for optimal management of the hypercoagulable state are awaited.

Keywords: SARS-CoV-2, Pneumonia, viral, coronavirus infections, Thrombosis, Anticoagulants, Respiratory Distress Syndrome. (Source: DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

El Ministerio de Salud en la sala situacional de Covid-19 el 15 de enero del 2021 ha reportado 1 056 023 casos confirmados y 38 654 fallecidos⁽¹⁾, los pacientes con enfermedad moderada (neumonía), grave o crítica con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), sepsis o complicaciones⁽²⁾ requieren hospitalización y en ocasiones manejo ventilatorio o en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)⁽³⁾.

El virus SARS-COV-2 ingresa por vía respiratoria, en su fase inicial prolifera en la nasofaringe, sigue su fase pulmonar con neumonía, y en su fase de hiperinflamación causa SDRA⁽⁴⁻⁵⁾, el virus puede invadir los tejidos cuyas células tienen receptores ACE-2⁽⁶⁾, lesiona el endotelio,

FILIACIÓN

1. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, ESSALUD, Lima, Perú.
 2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana, Lima, Perú.
 3. Hospital Luis Heysen Incháustegui de ESSALUD, Chiclayo, Perú.
 4. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Chiclayo, Perú.
- a. Maestro en Medicina, especialista en Medicina Interna y Patología Clínica.
b. Doctor en Ciencias de la Salud y especialista en Medicina Interna.

ORCID

1. Rosa Cotrina-Pereyra
[0000-0002-0469-5538](https://orcid.org/0000-0002-0469-5538)
2. César Sisniegas-Vergara
[0000-0001-7243-9619](https://orcid.org/0000-0001-7243-9619)

CORRESPONDENCIA

Rosa Cotrina-Pereyra
Dirección: Alameda del Rocío 552, Surco-Lima
Teléfono: 998169572

EMAIL

cotrinarosa@hotmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

RCP realizó la concepción y diseño del artículo, búsqueda bibliográfica y redacción final del artículo.
CSV participó en el diseño del artículo, la búsqueda bibliográfica, revisión crítica y redacción final del artículo.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 12/02/2021
Aceptado: 28/03/2021

COMO CITAR

Cotrina-Pereyra, R., & Sisniegas-Vergara, C. Tromboprofilaxis en paciente hospitalizado por Sars-Cov-2. Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, 2021, 14(1), 80 - 86. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.903>.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

activa la inflamación y la coagulación⁽⁷⁾, la tormenta de citoquinas acelera el proceso inmunotrombótico⁽⁸⁾ genera microtrombosis pulmonar, trombosis y coagulopatías que empeoran el cuadro clínico y el pronóstico⁽⁹⁾.

Las coagulopatías son la mayor complicación (62%), seguido de falla renal (49%) y falla cardíaca (43%) según reportes de pacientes hospitalizados en Wuhan⁽¹⁰⁾, donde fueron reportadas las primeras complicaciones tromboembólicas en el 25% de 81 pacientes con neumonía Covid-19 grave, quienes tenían mayor edad (68,4 frente a 57,1 años) y dímero D ($5,2 \pm 3,0$ frente a $0,8 \pm 1,2 \mu\text{g/ml}$) ambos asociados a alto riesgo de TEV en neumonía Covid-19⁽¹¹⁾.

En 3 hospitales holandeses se ha reportado una incidencia de 31% del compuesto de complicaciones trombóticas (TEV sintomático, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio o embolismo arterial)⁽¹²⁾, en 3 hospitales de Indianápolis se ha reportado una incidencia de TEV de 28 %, en ellos su dímero D fue mayor de 6,26 ng/ml y precedió al TEV, la hipercoagulabilidad y la muerte⁽¹³⁾. En una revisión sistemática de 66 estudios (28 173 pacientes) se estimó una prevalencia general de TEV de 14,1% del cual el 7,9% correspondió a hospitalización y el 22,7% a UCI. La prevalencia de TEP en hospitalización fue 3,5% y en UCI 13,7%⁽¹⁴⁾.

El dímero D elevado como expresión de la coagulación activada⁽¹⁵⁾ fue frecuente⁽¹⁶⁾, en cuyo fundamento muchas Instituciones médicas⁽¹⁷⁾ han propuesto la trombopprofilaxis con dosis incrementadas o terapéuticas de anticoagulantes⁽¹⁸⁾, aunque con poco respaldo científico⁽¹⁹⁾.

Iniciando el segundo año de la pandemia, se publica este artículo con el objetivo de orientar al médico en una trombopprofilaxis racional para prevenir la trombosis y disminuir la mortalidad tanto por la complicación tromboembólica como hemorrágica asociada a la anticoagulación o a la enfermedad en el paciente Covid-19 hospitalizado.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó la búsqueda en la base de datos PUBMED usando las palabras clave en inglés "anticoagulants and COVID-19", obteniéndose 1,380 resultados durante el 2020.

No se incluyeron los artículos que trataban sobre antiplaquetarios, anticoagulantes orales o anticoagulación exclusivamente terapéutica.

Se eliminaron también duplicados, cartas al editor, comentarios, editoriales, resúmenes o abstracts, aquellos sin acceso al texto completo.

Se efectuó una selección de 63 publicaciones relacionadas con trombopprofilaxis en COVID-19: 23 artículos originales (estudios observacionales, de cohorte retrospectiva y prospectiva, estudios comparativos); y, además, 4 estudios multicéntricos, un metaanálisis, 2 ensayos clínicos controlados, 16 guías, 15 artículos de revisión y 2 revisiones sistemáticas.

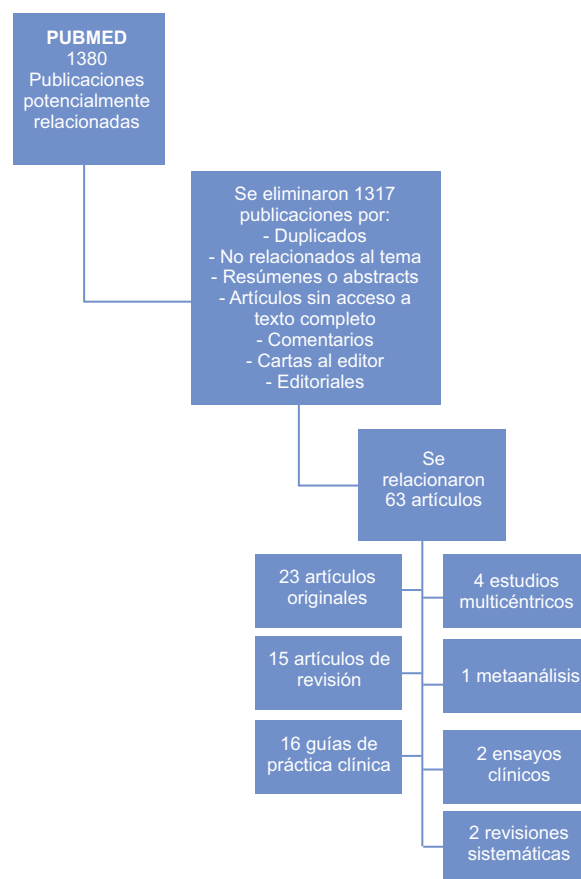


Figura 1.
Flujograma de la búsqueda bibliográfica

CONTENIDO

EVIDENCIA DE TROMBOSIS EN INFECCION COVID-19

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN NECROPSIAS

La primera serie de 11 necropsias en Estados Unidos (New Orleans), reporta trombosis de arterias pulmonares pequeñas y medianas⁽²⁰⁾, daño alveolar difuso con inflamación severa, trombosis y microangiopatía trombótica de los vasos pequeños y capilares del pulmón⁽²¹⁾. La principal manifestación fue el daño alveolar difuso, daño de la estructura alveolar, la proliferación de las células tipo II, fibrosis alveolar y trombosis microvascular.

En órganos extrapulmonares se evidenció lesión endotelial y trombosis microvascular difusa, sugestivas de microangiopatía trombótica que explicaría el inicio de la insuficiencia multiorgánica⁽²²⁾.

En las primeras 12 necropsias en Alemania (Hamburgo) se reportó en 7 Trombosis Venosa Profunda (TVP) en 4 TEP, y en 8 daño alveolar difuso⁽²³⁾, el equipo completó 76 necropsias y en 8 de ellas se encontró TEP con neumonía, en 9 embolias pulmonares periféricas y en el 40% del total se halló TVP⁽²⁴⁾.

El SARS-COV-2 afecta principalmente los pulmones, causa

daño alveolar difuso llevando a insuficiencia respiratoria severa de riesgo mortal, trombosis de las arterias pulmonares segmentarias y subsegmentarias a pesar de la tromboprofilaxis⁽²⁰⁾.

HIPERCOAGULABILIDAD ADQUIRIDA

La hipercoagulabilidad es una condición que aumenta el riesgo de formación de coágulos⁽²⁵⁾. El SARS-COV-2, activa la respuesta inflamatoria por varios mecanismos⁽²⁶⁾, libera citocinas, activa neutrófilos y plaquetas, daña el endotelio y activa la coagulación, promoviendo respuestas inmunes innatas y adaptativas⁽²⁷⁾.

La superficie alveolar severamente inflamada en riesgo de sangrado activa la coagulación⁽²⁸⁾, la protrombina activa la trombina, a su vez convierte el fibrinógeno en fibrina que al ser lisada genera el dímero D y productos de degradación del fibrinógeno⁽²⁹⁾, expresiones de la activación de la coagulación, fibrinólisis⁽³⁰⁾ y hipercoagulabilidad atribuible a la sepsis viral o a la infección bacteriana agregada⁽³¹⁾.

El incremento del dímero D se empezó a evidenciar en los pacientes más severos⁽³²⁾, así en Wuhan se reportó 54 fallecidos (28%) de 191 pacientes, el riesgo de muerte fue 18 veces mayor en pacientes con dímero D mayor a 1 µg/ml frente a los que tenían menor a 0,5 µg/ml. En 172 pacientes el dímero D fue más alto en los fallecidos (5,2 µg/ml) que en los supervivientes (0,6 µg/ml), el 81% de los fallecidos tenía dímero D mayor a 1 µg/ml, que ha sido asociado a mayor probabilidad de muerte hospitalaria⁽³³⁾.

En un hospital de Tongui, de 183 pacientes con neumonía Covid-19, 21 murieron, en ellos, el dímero D, los productos de degradación de fibrinógeno, la prolongación del Tiempo de Protrombina (TP), y el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) fueron más elevados que en los que sobrevivieron (9). El aumento significativo de dímero D fue un indicador de mal pronóstico y riesgo de mortalidad hasta 18 veces mayor⁽³⁴⁾.

El análisis de 400 historias electrónicas en 5 hospitales de los Estados Unidos reveló que la trombocitopenia y el dímero D elevado fueron predictores de hemorragias. El dímero D elevado junto a otras pruebas de coagulación, inflamación y sepsis fueron predictivas de trombosis, enfermedad crítica y muerte en pacientes hospitalizados con Covid-19⁽³⁵⁾.

En un Hospital General de Wuhan, se estudiaron 343 pacientes hospitalizados por SARS COV2 para evaluar el valor predictivo de mortalidad del dímero D al ingreso. El valor de 2,0 µg/ml tuvo sensibilidad de 92,3% y especificidad del 83,3%. Los pacientes con dímero D ≥ 2,0 µg/ml tuvieron mayor mortalidad que aquellos con dímero D < 2,0 µg/ml, un dímero D > 2,0 µg/ml al ingreso podría ser un marcador temprano y predecir la mortalidad hospitalaria⁽³⁶⁾.

En un metaanálisis de 23 artículos publicado con 1 845 pacientes, el Dímero D estuvo aumentado en el 29% (534 pacientes). En los casos severos estuvo elevado 2,74 veces con relación a los no severos (1,29 vs 0,47 mg/L)⁽³⁷⁾. Otro estudio con 328 pacientes con neumonía Covid-19, reportó TEP en 72 pacientes y el Dímero D > 6 ng/ml asociado a un OR

4,8⁽³⁸⁾.

En una revisión sistemática y metaanálisis de más de 30 estudios, que incluyó 53 000 pacientes, se encontró que el incremento del dímero D y la linfopenia, incrementan alrededor de tres veces el riesgo de enfermedad grave⁽³⁹⁾. El dímero D elevado se ha asociado a peor pronóstico⁽⁴⁰⁾, un incremento mayor al doble es considerado predictor de trombosis y un incremento mayor de 6 veces el valor normal (≥ 3 µg/ml) es considerado fuerte predictor de trombosis y severidad de enfermedad, con indicación de tromboprofilaxis más intensa, necesidad de manejo en UCI y peligro de muerte^(14,41).

RIESGO DE TROMBOSIS EN PACIENTE COVID-19 HOSPITALIZADO

Los pacientes Covid-19 hospitalizados, tienen movilidad restringida, inflamación endotelial, activación de las plaquetas y de la coagulación⁽¹³⁾, confluyen la tríada de Virchow para el desarrollo de TVP⁽⁴²⁾ cuya mayor relevancia en Covid-19 severo es la unificación de la vía inflamatoria y de coagulación en la génesis de la trombosis⁽⁴³⁾.

Los pacientes infectados por SARS-COV-2 son hospitalizados por neumonía, insuficiencia respiratoria, o falla sistémica⁽⁴⁴⁾, todas corresponden a condiciones médicas agudas⁽⁴⁵⁾, en quienes las guías internacionales⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾ recomiendan tromboprofilaxis, previa evaluación del riesgo de trombosis y sangrado, siendo las escalas de predicción más utilizadas la de PADUA, IMPROVE VTE e IMPROVE BLEED, (International Medical Prevention Registry on Venous thromboembolism) o una modificación que incorpora el dímero D⁽⁴⁸⁾.

La escala de PADUA permite mayor predicción de eventos a 90 días⁽⁴⁹⁾, un paciente adulto hospitalizado por infección o neumonía Covid-19, se calificaría por inmovilización 3 puntos, por infección 1 punto, por falla respiratoria o cardíaca 1 o 2 puntos, adulto mayor 1 punto, alcanzando fácilmente un puntaje mayor a 3 que califica de alto riesgo de TEV, el cual es incrementado por las comorbilidades y la edad mayor de 60 años⁽⁵⁰⁾.

La escala IMPROVE BLEED asigna puntajes por criterio: úlcera gastroduodenal activa (4,5), recuento plaquetario menor a 150 000 / ml, o sangrado en los 3 meses previos⁽⁴⁾, edad mayor de 84 años (3,5) y de 40 a 80 años (1,5), estancia en UCI, falla hepática o renal (2,5), cáncer o catéter(2), depuración de creatinina de 30 a 59 ml/min/m² o sexo masculino(1). El puntaje mayor a 6 califica de alto riesgo de sangrado⁽⁵¹⁾.

También es necesario considerar las contraindicaciones absolutas para el uso de anticoagulantes: hemorragia activa, hipertensión arterial severa descompensada, trastornos de la coagulación o falla hepática con marcada alteración del perfil de coagulación^(48,52).

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia ha sugerido realizar a todos los pacientes hospitalizados dímero D, TP, recuento de plaquetas y fibrinógeno para estratificar el riesgo y manejo del paciente⁽¹⁷⁾, pruebas que tienen amplia variabilidad, pero junto a los criterios clínicos podrían mejorar la estratificación del riesgo trombotico y la

intensidad de la tromboprofilaxis⁽⁵³⁾.

Susen y colaboradores han propuesto una estratificación del riesgo tromboembólico en COVID-19, en base a la gravedad de la hipoxemia, el índice de masa corporal y otros factores agregados⁽⁵⁴⁾:

Muy alto riesgo: Índice de Masa Corporal (IMC) > 30/kg/m², con SDRA y factores de TEV adicionales u oxigenoterapia nasal de alto flujo o Ventilación Mecánica (VM), ECMO, trombosis del catéter o del filtro de diálisis, Síndrome inflamatorio marcado y / o hipercoagulabilidad (fibrinógeno > 8 g / l y / o dímero D > 3 µg / ml o 3000 ng / ml).

Alto riesgo: IMC < 30/kg/m², oxigenoterapia nasal de alto flujo o VM, con o sin factores de riesgo de TEV o IMC > 30 kg / m² sin oxigenoterapia nasal de flujo alto o VM, pero con factores de riesgo agregados de TEV o IMC > 30 kg / m² con oxigenoterapia nasal de alto flujo o VM, y sin factores de riesgo agregados de TEV.

Riesgo Intermedio: IMC < 30/kg/m², sin necesidad de oxigenoterapia nasal de alto flujo o VM, con o sin factores de riesgo agregados de TEV y,

Bajo riesgo: paciente no hospitalizado con IMC < 30 kg / m² y sin factores de riesgo agregados de TEV.

El dímero D mayor de 3 µg/ml, es un biomarcador de trombosis asociado a mal pronóstico, y muerte⁽⁵⁵⁾. Mediante la revisión de 11 estudios que reportan el riesgo de TEV concluyen que en pacientes hospitalizados COVID-19 el riesgo oscila de 4,4% a 8,2% y hasta 53,8% en UCI⁽⁵⁶⁾.

Es urgente estratificar el alto riesgo de trombosis, especialmente en pacientes ancianos, con comorbilidades, puntuaciones altas de Tomografía de tórax, dímero D elevado y otras pruebas analíticas, así utilizar una estratificación individualizada del riesgo trombotico y hemorrágico para una tromboprofilaxis racional⁽⁵²⁾.

ESQUEMAS DE TROMBOPROFILAXIS

Usualmente las recomendaciones se basan en el estado del arte de las infecciones agudas o en sepsis previas a la pandemia, sin embargo, las manifestaciones inflamatorias e hipercoagulabilidad de la infección severa del SARS-COV-2, incorpora diferencias que requieren nuevos estudios clínicos aleatorizados con anticoagulantes y otras alternativas.

La mayoría de las series se limitan a pacientes de UCI, el 29,2 por 100.000 habitantes infectados por SARS-COV-2 requieren hospitalización; cerca del 60% no ingresa a UCI⁽⁵⁷⁾. La mayoría de los consensos internacionales se han concentrado en el riesgo de TEV y la prevención, más que en la confirmación del diagnóstico^(3,17,52,58,59,60-65).

En el paciente COVID-19, moderado a crítico, el proceso inflamatorio severo y coagulación disfuncional se inicia en la matriz alveolar, con incremento de dímero D y microtrombosis en la vasculatura pulmonar, seguido, por un estado hipercoagulable generalizado que lleva a trombosis macro y microvascular⁽⁵⁵⁾, en ellos se basa la clasificación que

caracteriza las Anomalías Hemostáticas Asociadas a Covid-19 (AHAC)⁽⁶⁶⁾.

El dímero D elevado es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico, y muerte^(15,41), un incremento mayor de 6 veces el valor normal fue el fundamento para incrementar el anticoagulante profiláctico a dosis intermedias o terapéuticas, actualmente el severo incremento de dímero D no justifica el ajuste de dosis anticoagulante sin parámetros clínicos⁽⁵⁵⁾.

Tang y colaboradores, para pacientes COVID-19 de alto riesgo con dímero D superior a 3,0 µg / ml, sugieren profilaxis con enoxaparina, 30 mg cada 12 horas si el peso corporal es menor de 120 kg o IMC ≤ 40 y 40 mg cada 12 horas para pacientes con un peso mayor⁽⁹⁾.

Se ha encontrado que la trombosis ocurre a pesar del uso profiláctico y terapéutico de heparina⁽⁴³⁾, la anticoagulación puede ser insuficiente para prevenir el TEV en la enfermedad grave por SARS-COV-2⁽²⁵⁾ lo que destaca la necesidad de terapias alternativas o adicionales⁽⁵⁵⁾.

No existe suficiente evidencia que soporte la tromboprofilaxis efectiva a dosis incrementada o terapéutica de anticoagulantes, ni garantice la seguridad a esas dosis, en cambio hay consenso en la aplicación de tromboprofilaxis a dosis estándar en todos los pacientes internados en el hospital o en UCI, que están avalados por la fisiopatología de la enfermedad y por la evaluación del riesgo tromboembólico en pacientes con condiciones médicas agudas en hospitalización.

Las directrices del CHEST considera factores de riesgo y estimaciones de la incidencia de TEV en pacientes no críticos COVID-19 mayores al 1% aún con tromboprofilaxis, consideran a todos estos pacientes de alto riesgo de TEV y sugieren tromboprofilaxis en ausencia de contraindicaciones. Recomiendan HBPM, fondaparinux o HNF, con la ventaja que la HBPM reduce la exposición del personal y el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina⁽¹⁹⁾.

El panel de expertos del CHEST, recomienda la profilaxis anticoagulante a dosis estándar y no la dosis intermedia (HBPM cada 12 horas o dosis aumentada según el peso) ni terapéutica para pacientes hospitalizados y críticos, falta evidencia suficiente para asegurar el beneficio de dosis mayores. Recomiendan evaluar la tromboprofilaxis prolongada, cuando el riesgo de TEV supera el riesgo de sangrado con un beneficio neto de la profilaxis. No recomiendan el uso de antiplaquetarios⁽¹⁹⁾.

Las guías de la Sociedad Italiana de Trombosis y Hemostasia sugieren la profilaxis con enoxaparina 40 mg por vía subcutánea (SC) cada 24 horas para todos los pacientes hospitalizados, salvo contraindicación^(13,14), para pacientes con IMC mayor a 40 kg/m² o peso mayor a 120 kg, aplicar enoxaparina 40 mg SC cada 12 horas y en los pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <30 ml/min), recomiendan HNF 5000 UI, SC dos o tres veces al día⁽⁶⁷⁾.

La guía de Trombosis y hemostasia de Brasil recomienda para todos los pacientes COVID-19 hospitalizados tromboprofilaxis

a dosis profiláctica, y reservar la dosis terapéutica para trombosis confirmada, sugieren HBPM a dosis estándar ajustada por peso corporal y función renal en espera de mejor evidencia tanto para mayor dosis como para continuar la tromboprofilaxis después del alta en los pacientes con alto riesgo de TEV inmovilizados, salvo contraindicaciones⁽⁶⁸⁾.

La ISTH recomienda la profilaxis durante la hospitalización y por 7 a 10 días después del alta⁽¹⁴⁾, también recomiendan compresión neumática intermitente, a diferencia de los expertos del CHEST⁽⁶⁹⁾.

Aproximadamente el 9% de los pacientes que recibieron dosis terapéutica experimentaron sangrado frente al 3% de los que recibieron dosis profiláctica⁽⁷⁰⁾.

CONCLUSIONES

El virus SARS-CoV-2 genera hiperinflamación e hipercoagulabilidad, con microtrombosis pulmonar, macrotrombosis y severo incremento del dímero D en la enfermedad crítica con mal pronóstico, pero éste es un criterio insuficiente para incrementar la dosis profiláctica anticoagulante.

Todos los pacientes con COVID-19 hospitalizados o en UCI requieren tromboprofilaxis convencional con HBPM o HNF salvo contraindicación.

En aquellos con anticoagulación oral permanente reemplazar por HBPM o HNF durante la hospitalización.

La profilaxis post alta solo indicarla a casos individuales con múltiples factores de riesgo de TEV y bajo riesgo de sangrado por 7 a 14 días.

En caso de contraindicación absoluta al uso de anticoagulantes, usar dispositivos de compresión neumática intermitente y medias antiembólicas.

Con los resultados de los ensayos clínicos controlados aleatorizados se podrán proponer nuevos esquemas seguros y efectivos para prevenir la micro y macro trombosis y la mortalidad en el paciente Covid-19 hospitalizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ministerio de Salud. Sala Situacional Covid-19 Perú [Internet]. [citado 15 enero 2021]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
- Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al.: Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 7; 76(1): 122-124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
- Vivas D, Roldán B, Asunción, M, Esteve-Pastor, Roldán I, Tello-Montoliu A, 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*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>
- Shi W, Lv J, Lin L. Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2020, 146: 32-40 <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.07.003>
- Wang D, Hu B, Hu Ch, Zhu F, Liu X, et al.: Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, Nair N, Mahajan S. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: *Nat Med* 2020, 26:1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):786-787. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14781>
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z.: Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Xu Jiqian, Xiaobo Yang, Luyu Yang, Xiaojing Zou, Yaxin Wang, et al.: Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Critical Care* (2020) 24:394. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03098-9>
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: the first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv* 2020; April 10. doi: 10.1101/2020.04.06.20050575. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
- Zhang T, Sun LX, Feng RE. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43(6):496-502. Chinese. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20200311-00312>
- Wichmann D, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: *Ann Intern Med*. 2020;173:268-277. <https://doi.org/10.7326/m20-2003>
- Rodríguez D, Muñoz C, Ortega O, Virto A, Macías T.: Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thrombosis Research* 192 (2020) 23-26. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.thromres.2020.05.018>
- 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: <https://dx.doi.org/10.1111%2Fjth.14830>
- Maatman T; Jalali F; Feizpour C; Douglas A; McGuire S. et al: Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Critical Care*. XXX 2020 Volume XX Number XXX. DOI: <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004466>
- Noop S, Moik, F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4:1178-1191. DOI: <https://doi.org/10.1002/rth2.12439>
- Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medint.2020.06.006>
- Klok, F., Kruipb, A., Meerc, N., Arbousd, S., Gommerse, M., et al.: Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 191 (2020) 145-147 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Bikdeli B, Azita H, Talasaz D, Rashidie F, Sharif-Kashanif B, Farrokhpour M; et al.: Intermediate versus standard-dose prophylactic anticoagulation and statin therapy versus placebo in critically-ill patients with COVID-19: Rationale and design of the INSPIRATION/INSPIRATION-S studies. *Thrombosis Research* 2020,196: 382-394. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.027>
- Moores L, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen J. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients with Coronavirus Disease 2019. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2020; 158(3):1143-1163. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
- Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*. 2020; 296: E15-E25. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
- Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-

- center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med* 2020 May 14;M20-2566. DOI: <https://doi.org/10.7326/m20-2566>
25. Barco-Moreno, A; Canizales-Cuellar A; Cruz-Vilas, A; Rojas-Bravo, M.: Revisión de tema: Hipercoagulabilidad asociada a COVID-19, acercamiento clínico. *Salutem Scientia Spiritus* 2020, 6 (Supl 1): 2 4 6 3 - 1 4 2 6 . <https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/article/view/2349>
 26. Fletcher-Sandersjö A, Bellander B. Is COVID-19 associated thrombosis caused by over activation of the complement cascade? A literature review. *Thrombosis Research* 2020 194: 36-41 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.027>
 27. Vabret N, Britton G, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin K, Levantovsky R. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity* 2020. 52:910-941 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
 28. Giannis D, Ziogasb I, Giannis P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology* 127 (2020) 104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>
 29. Becker, R.: COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
 30. Robbaa C; Battagliina D, Pelosia P, Roccoc P. Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. EXPERT REVIEW OF RESPIRATORY MEDICINE <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1778470>
 31. Alessandro E, Becker C, Bergmeier W, Bode C, Bourne J, et al.: Thrombo-Inflammation in Cardiovascular Disease: An Expert Consensus Document from the Third Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2020; 120 (04): 538-564 DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708035>
 32. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, Gao Y. et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020,7: e671-78 [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9)
 33. Zhou F, Ting Y, Ronghui D, Guohui F, Ying L, Zhibo L; et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 34. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00260-2020 <https://doi.org/10.1183/23120541.00260-2020>
 35. Al-Samkari, H., Sam, R., Leaf, K., Dzik, W., Carlson, J., Fogerty, A., et al.: COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489-500 <https://doi.org/10.1182/blood.202006520>
 36. Zhang, Y., He L., Chen H., Lu S., Xiong, Y., et al.: D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1324 - 1329 . <https://dx.doi.org/10.1111%2Fjth.14859>
 37. Bao, J; Li Ch; Zhang, K; Kangc, H; Chend, W; Gu, B.: Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID19. *Clin Chim Acta* 519 (2020) 180-194. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.009>
 38. Poyiadji N, Cormier P, Patel P; O. Hadied, M; Bhargava, P; Khanna, K; et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. May 14 2020, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201955>
 39. Velez M, Velasquez M, Acosta J, Vera C, Franco J, Jimenez C. et al.: Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19_udea-uned_sintesisrapida_covid-19_pronostico_22abril2020.pdf
 40. Lippi, G, Favaloro E. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost* 2020; 120:876-878. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709650>
 41. Mucha, R., Siddharth, D., McCrae, K., Douglas J., Bartholomew, J. et al.: Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* Vol87(8)082020. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc024>
 42. Al-Any F, Chehadea S, Lazo-Langnera A, et al (2020): Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis Research* 2020, 192: 152 - 160 . <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039>
 43. Ahmed, S; Zimba, O; Gasparyan, A.: Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clinical Rheumatology* (2020) 39: 2529 - 2543 . <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1/>
 44. Wu Ch, 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; 180(7):934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
 45. Spyropoulos, A.; Gary E. Raskob.: New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost* 2017; 117(09): 1662-1670, <https://doi.org/10.1160/TH17-03-0168>
 46. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al.: Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, *Chest* 2016; 149(2):315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
 47. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al.: American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018, 2(7); 2(22): 3198 - 3225 . <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>
 48. Spyropoulos A, Levy J, Ageno W, Connors J, Hunt B, Toshiaki I. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1859 - 1865 . DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14929>
 49. Smilg C; Gloria, N; Sánchez T; Santos, J.: Concordance among venous thromboembolism risk assessment models. *Med Clin* 2018, 150(2): 61-63 <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.021>
 50. Gibson, M; et al.: Pulmonary embolism assessment of probability of subsequent VTE and risk scores . https://www.wikidoc.org/index.php/Pulmonary_embolism_assessment_of_probability_of_subsequent_VTE_and_risk_scores
 51. Depietri L, Marietta M, Scarlini S, Marcacci M, Corradini E; Pietrangelo A; Ventura P.: Clinical impact of application of risk assessment models (Padua Prediction Score and Improve Bleeding Score) on venous thromboembolism, major hemorrhage and health expenditure associated with pharmacologic VTE prophylaxis: a "real life" prospective and retrospective observational study on patients hospitalized in a Single Internal Medicine Unit (the STIME study). *Intern Emerg Med*. 2018 Jun;13(4):527-534. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1808-z>
 52. Bikkeli, B, Madhavan, M; Jimenez, D; Chui T; Dreyfus, I; Driggin, E; et al.: COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*, VOL. 75, NO. 23, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
 53. Hardy M, Lecompte T, Douxfils J, Lessire S, Dogné J, Chatelain B, Testa S, et al. Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory. *Thrombosis J*. 2020 18:17. <https://doi.org/10.1186/s12959-020-00230-1>
 54. Susen, S., Tacquard, Ch., Godon, A., Mansour, A., Garrigue, D.: Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care* 2020 24:364. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03000-7>
 55. Abou-Ismaïl YM, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis Research* 2020 194: 101-115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
 56. Pierre, F; Alessandro,C; Robert-Ebadi H; Frederic, G; Marc,R; Marc, B.: Venous thromboembolism in COVID-19: systematic review of reported risks and current guideline. *Swiss Med Wkly*. 2020;150: w20301. DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20301>
 57. Centers for Disease Control and Prevention. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). https://gis.cdc.gov/grasp/covidnet/COVID19_3.html Date accessed: Oct 16, 2020
 58. WHO. Clinical management of COVID-19 interim guidance. *WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5* [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected), Fecha de acceso: 27 de noviembre de 2020
 59. Baumann Kreuziger L, Lee A, Garcia D, et.al. COVID-19 and

- VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. (Version 5.1; last updated December 24, 2020) American Society of Hematology. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>, Fecha de acceso: 28 diciembre de 2020
60. Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly*. 2020; 150: w20247 <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20247>
 61. Guillermo-Esposito C, Casais P, Cesarman-Maus G, Andrade-Orsi F, 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* 2020 disponible en internet 11-11-2020, <https://doi.org/10.24875/acm.20000291>
 62. Marietta M, Ageno A, Artoni A, et al. COVID-19 y hemostasia: COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus* 2020; 18: 167-9. <https://doi.org/10.2450/2020.0083-20>
 63. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology* 2020; 297: E216-E222 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>
 64. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost*. 2020; 120: 937-948 DOI: 10.1055 / s-0040-1710019 <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1710019>
 65. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: provisional clinical guide from the Anticoagulation Forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50 (1): 72-81 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
 66. Lynn L, Reyes J, Hawkins K, et al. The effect of anticoagulation on clinical outcomes in novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in a U.S. cohort. *Thromb Res* 197 (2021) 65-68, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.031>
 67. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191: 9-14 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
 68. Orsi FA, et al. Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology Hemotherapy and Cellular Therapy. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020; 42 (4): 300-308 <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001>
 69. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost* 2020, 4(5):731-736 <https://doi.org/10.1002/rth2.12372>
 70. Marchandot, B., Trimaille, A., Curtiaud, A, et al. Thromboprophylaxis: balancing evidence and experience during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis* 2020, 50, 799-808 . <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02231-3>