

Dirección, Fuentes científicas .....3

## Informes destacados

### Reseñas

- 1 - Riesgo Trombótico y COVID-19: Revisión de la Evidencia Actual para una Mejor Aproximación Diagnóstica y Terapéutica**  
*López-Reyes R, Oscullo G, García-Ortega A y col.*  
*Archivos de Bronconeumología. 2021 Ene;57:55-64.....4*
- 2 - Infección por COVID-19: Coagulopatía y Tromboembolismo Viral Macrovascular y Microvascular. Estrategia Profiláctica y Terapéutica**  
*Manolis A, Manolis T, Melita H y col.*  
*Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2021;26(1):12-24 ....6*

### Originales

- 3 - Anticoagulación y Evolución Clínica en Pacientes Internados por COVID-19**  
*Nadkarni G, Lala A, Fuster V y col.*  
*Journal of the American College of Cardiology. 2020 Oct; 76(16):1815-1826.....9*
- 4 - Consecuencias de la Pandemia de COVID-19 sobre los Tiempos de Tratamiento en el Evento Vascular Cerebral Agudo Isquémico**  
*Siegler J, Zha A, Jadhav A y col.*  
*Stroke. 2021 Ene;52:1-8 .....10*
- 5 - Fibrilación Auricular en Pacientes con COVID-19**  
*Uribarri A, Núñez-Gil I, Macaya C y col.*  
*Revista Española de Cardiología. 2021 Ene:1-8 .....11*
- 6 - Tromboembolismo Venoso en Pacientes Internados con COVID-19**  
*Hunt BJ, Dumantepe M y col*  
*BMJ. 2021 Feb 372 (n487).....12*
- Contacto directo .....13**  
**Autoevaluaciones de la lectura, Respuestas correctas .....14**



Estimado Dr. (a)  
MENARINI MÉXICO, pone a su  
disposición



**Lixiana**<sup>®</sup>  
edoxaban



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



Reg. No. 017M2020 SSA IV

 **MENARINI**  
MÉXICO



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro  
Presidente

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)  
Rosa María Hermitte  
Directora

#### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,  
Sebastián A. Alvano, Pablo  
Bazerque, Daniela Bordalejo,  
Oscar Bruno, Carlos Camilo  
Castrillón, Juan C. Chachques,  
Luis A. Colombato (h), Sixto R.  
Costamagna, Carlos Crespo, Carlos  
Damin, Jorge Daruich, Eduardo  
de la Puente, Raúl A. De Los  
Santos, Blanca Díez, Ricardo Drut,  
Roberto Elizalde, Miguel Falasco  
(h), Germán Falke, Fernando R.  
Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan  
Gagliardi, María E. Gómez del Río,  
Alcides Greca, Vicente Gutiérrez  
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,  
Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaía,  
Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio  
Lorusso, Javier Lottersberger,  
Olindo Martino†, Jorge Máspero,  
Marcelo Melero, José M. Méndez  
Ribas, José Milei, Oscar Morelli,  
Amelia Musacchio de Zan, Angel  
Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz  
Oliveri, Tomás Orduna, Domingo  
Palmero, Rodolfo S. Pasqualini,  
Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz,  
Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro,  
Guillermo Roccatagliata, Gonzalo  
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D.  
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela  
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.  
Terragno, Roberto Tozzini,  
Marcelo Trivi, José Vázquez,  
Juan C. Vergottini, Eduardo Vega,  
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,  
Ezio Zuffardi.

#### Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Representante comercial,  
Investigación+Documentación S.A.:  
Arias 2624 (C1429DXT)  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4702 1011  
www.siic.salud.com

#### México, representante comercial:

#### Grupo Percano de Editoras

#### Asociadas

S.A de CV, Ciudad de México  
grupo@percano.mx

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual  
en trámite. Hecho el depósito que establece  
la ley N° 11723. Los textos que en esta  
publicación se editan expresan la opinión  
de sus firmantes o de los autores que  
redactaron los artículos originales. El editor  
y el patrocinador no son responsables por  
la exactitud, precisión y vigencia científica  
de la información, opiniones y conclusiones  
expresadas en su contenido. Trabajos  
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas  
Maestros son marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por la  
Sociedad Iberoamericana de Información  
Científica. Prohibida la reproducción total  
o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica (SIIC).



Información adicional en  
www.siic.salud.com

Colección

Temas Maestros

Serie

# Tromboembolismo y Anticoagulación

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Volumen 2, Número 2,  
Febrero 2021

## Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Comité de Redacción Científica

Ignacio Agudelo	Diego Costa	Néstor López	Gabriela Rocas
Ana Clara Bernal	Carina Elizalde	Daniel Martínez Rubio	Daniela Roisman
Agustín Álvarez Dengra	Iván Fernández Bessone	Marcela Moris	María del Pilar Villa Clavijo
Ricardo Cárdenas	Julieta Finkelstein	Alejo Pérez de la Hoz	Ezequiel Zaidel
Ignacio Ciccarelli	Matías Kunst Michemberg	Graciela Rey	César Zoni

### Selección y Supervisión Científica

Daniela Bordalejo	Oscar Levalle	Domingo Palmero	Graciela Scagliotti
Raúl Costamagna	Néstor López	Daniel L. Piskorz	Edgardo Schapachnik
Roberto Elizalde	José Luis Mansur	Graciela Rey	Marcelo Trivi
Pedro Forcada	Nicolás Masquelet	Guillermo Roccatagliata	José Vázquez
Nery Fures	Amelia Musacchio de Zan	Graciela B. Salis	María del Pilar Villa Clavijo
Juan Gagliardi	Tomás Orduna	Ariel Sánchez	Andrés Zubrzycki

## Colección Temas Maestros, serie Tromboembolismo y Anticoagulación

### Fuentes científicas consultadas

ACC Current Journal Review  
Acta Cardiológica Sinica  
American Heart Association (AHA)  
American Heart Journal  
American Journal of Cardiology  
American Journal of Cardiovascular Drugs  
American Journal of Hypertension  
American Journal of Medicine  
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine  
American Journal of the Medical Sciences  
American Society of Nuclear Cardiology Annals of Internal  
Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Annals of Surgery  
Annals of Thoracic Surgery  
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Archivos de Cardiología de México  
Arquivos Brasileiros de Cardiologia  
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia  
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology  
Atherosclerosis  
BMC Cardiovascular Disorders  
British Heart Journal  
British Journal of Clinical Pharmacology  
British Journal of Hospital Medicine  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Cardiology  
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology  
Canadian Medical Association  
Journal  
Cardiology in Review  
Cardiovascular Drug Reviews  
Chest  
Circulation  
Circulation Research  
Clinical Cardiology  
Clinical Drug Investigation  
Coronary Artery Disease  
Critical Care Medicine  
Current Journal Review  
Current Opinion in Cardiology  
Diabetes Research and Clinical Practice  
Drugs  
European Heart Journal  
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery  
European Journal of Heart Failure  
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery  
Gaceta Médica de México  
Heart  
Heart and Lung  
Hypertension  
Hypertension Research  
Indian Heart Journal  
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery  
International Journal of Cardiology  
International Journal of Clinical Practice  
Italian Heart Journal  
Japanese Heart Journal  
Journal Vascular Brasileiro  
Journal of Cardiac Surgery  
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance  
Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics  
Journal of Clinical Hypertension  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Endovascular Therapy  
Journal of Human Hypertension  
Journal of Hypertension  
Journal of Internal Medicine  
Journal of Invasive Cardiology  
Journal of Nuclear Cardiology  
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery  
Journal of Vascular Surgery  
Journal of the American College of Cardiology (JACC)  
JAMA  
Journal of the American Society of Echocardiography  
Journal of the Hong Kong College of Cardiology  
Journal of the Royal Society of Medicine Lipids  
Mayo Clinical Proceedings  
Medicina (Buenos Aires)  
Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Polish Heart Journal  
Postgraduate Medical Journal  
Progress in Cardiovascular Diseases  
QJM: An International Journal of Medicine  
Revista Argentina de Cardiología (SAC)  
Revista Chilena de Cardiología  
Revista de la Fed. Arg. de Cardiología (FAC)  
Revista Española de Cardiología  
Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguridad Social  
Revista Mexicana de Angiología  
Revista Mexicana de Cardiología  
Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica  
Salud(i)Cienica  
Stroke  
The Lancet  
Thorax  
Thrombosis Journal  
Thrombosis Research  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Trabajos Distinguidos Cirugía  
Trabajos Distinguidos Clínica Médica  
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo  
Trabajos Distinguidos Pediatría

Reseñas y originales de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos de forma amplia en aproximadamente dos páginas de extensión.

Los textos se redactan en español sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas

### 1 - Riesgo Trombótico y COVID-19: Revisión de la Evidencia Actual para una Mejor Aproximación Diagnóstica y Terapéutica

López-Reyes R, Oscullo G, García-Ortega A y colaboradores

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

[Riesgo Trombótico y COVID-19: Revisión de la Evidencia Actual para una Mejor Aproximación Diagnóstica y Terapéutica]

Archivos de Bronconeumología. 2021 Ene;57:55-64

*Diversos trabajos indican alteraciones de la coagulación y complicaciones trombóticas arteriales y venosas en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019, principalmente en aquellos internados en unidades de cuidados intensivos. Las infecciones desencadenan una respuesta inmunitaria que provoca la liberación de distintos mediadores inflamatorios. Las citoquinas inflamatorias interactúan con las plaquetas y con distintas proteínas de la coagulación, y favorecen la trombogénesis.*

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés), ocasionada por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2), se describió a finales de 2019 en Wuhan, China. El espectro clínico de la COVID-19 es sumamente amplio, desde casos asintomáticos hasta evolución rápida a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y muerte. Hasta el momento de la publicación del presente estudio se habían referido más de 7 millones de casos de COVID-19 en todo el mundo, con más de 400 000 decesos.

Diversos estudios informaron una asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y un estado procoagulante que incrementa el riesgo de complicaciones trombóticas arteriales y venosas. En la presente revisión se analizaron aspectos relacionados con la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en pacientes con COVID-19.

#### Coagulopatía asociada con COVID-19

Los pacientes con COVID-19 grave tienen un estado de hipercoagulabilidad, caracterizado por la elevación en los niveles séricos de fibrinógeno y dímero D. Sin embargo, a diferencia del estado de hipercoagulabilidad que se observa en la coagulación intravascular diseminada (CID) clásica de la sepsis, en la COVID-19 la trombocitopenia es leve y hay consumo escaso de factores de coagulación.

La sepsis es una complicación sistémica grave de las enfermedades infecciosas, sobre todo bacterianas; se caracteriza por un estado procoagulante, proinflamatorio y antifibrinolítico. Los monocitos, los macrófagos, los neutrófilos y el endotelio vascular liberan diversas citoquinas, como la interleuquina (IL) 1 y la IL-6, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa, por su sigla en inglés).

La IL-6 activa la vía extrínseca de la coagulación, con formación de trombina y fibrina, que se deposita en la microcirculación. La activación indiscriminada del sistema se asocia con CID, con trombocitopenia, consumo de los factores de la coagulación y niveles elevados de productos de degradación de la fibrina, como dímero D.

Los mecanismos que activan la coagulación en la infección por SARS-CoV-2 no se conocen por completo; sin embargo, la respuesta inflamatoria tendría un papel fisiopatogénico decisivo. La activación excesiva del sistema inmunitario innato originaría "tormenta de citoquinas", daño del sistema microvascular y activación del sistema de la coagulación. Los enfermos con infección grave por SARS-CoV-2 presentan una respuesta inflamatoria exagerada, linfopenia, y niveles altos de ferritina, dímero D y de receptores de IL-2, IL-6 y TNF-alfa.

La hipoxia, en los pacientes con neumonía grave, también podría participar en la coagulopatía de la COVID-19; la hipoxia se asocia con activación de factores transcripcionales, como el complejo activador de proteína-1 (AP-1), el factor de crecimiento de respuesta temprana-1 (Egr-1), NF-B y factores inducidos por hipoxia (HIF, por su sigla en inglés). En el contexto de hipoxia, los HIF-1 se asocian con la activación de diversas proteínas que participan en la homeostasis vascular (factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF] y eritropoyetina); estas proteínas también contribuyen en el estado procoagulante.

Se ha sugerido que el SARS-CoV-2 induce inflamación del endotelio en el lecho vascular pulmonar. En resumen, la infección grave por SARS-CoV-2 se asocia con trastornos de la coagulación, similares a los que se observan en la CID clásica, pero con características propias; el estado procoagulante explica la incidencia alta de complicaciones tromboembólicas observadas en pacientes con COVID-19 grave.

#### Dímero D y COVID-19

Los niveles séricos de dímero D están aumentados en los pacientes con COVID-19; este incremento se

correlaciona, de manera positiva, con la gravedad inicial y con el pronóstico de la enfermedad. En un estudio con 1099 pacientes de 552 hospitales de China, el 46% de los enfermos presentó niveles de dímero D por encima del umbral habitual ( $\geq 0.5$  mg/l); el incremento fue especialmente importante en los sujetos con enfermedad grave (60% en las formas graves, en comparación con 43% en las formas leves;  $p = 0.002$ ).

En otros dos trabajos con pacientes internados por COVID-19 en China, las medianas de los niveles séricos de dímero D en el momento de la internación fueron más altas en los individuos que debieron ser internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), respecto de los que no requirieron internación en UCI. En los pacientes más graves, la mediana del tiempo de protrombina (TP) también fue significativamente superior en los pacientes que debieron ser internados en la UCI.

La concentración de dímero D también sería un marcador pronóstico en pacientes con COVID-19. En un estudio retrospectivo con 183 pacientes con COVID-19, la mediana fue casi 3.5 veces superior entre aquellos que fallecieron, en comparación con los enfermos que sobrevivieron.

Los pacientes que fallecieron tuvieron más productos de degradación de la fibrina y una mediana superior del TP; la mayoría de los individuos que fallecieron tuvieron CID según los criterios de la *International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, a diferencia de los enfermos que sobrevivieron (71.4% y 0.6%, respectivamente).

En una cohorte retrospectiva de 191 pacientes con COVID-19, los niveles de dímero D por encima de 1.0 mg/l en el momento de la internación se asoció, de manera independiente, con la mortalidad (*odds ratio* [OR] de 18.4; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.6 a 128.6;  $p = 0.0033$ ).

En un metanálisis reciente con 553 pacientes con COVID-19, el umbral de los niveles de dímero D asociados con enfermedad grave fue de 3.0 mg/l.

### Microtrombosis asociada con COVID-19

Es frecuente que los pacientes con COVID-19 evolucionen rápidamente a SDRA y falla multiorgánica; la respuesta hiperinmune sería un factor de importancia decisiva en la fisiopatogenia del SDRA, en enfermos con infección por SARS-CoV-2 grave.

En los estudios *post mortem* se comprobó daño alveolar difuso, con neumocitos atípicos y microtrombosis difusa a nivel periférico, anormalidades probablemente involucradas en la hipoxemia grave, en pacientes con COVID-19 y SDRA. Se ha sugerido que las formas graves de COVID-19 se relacionan con disfunción endotelial y trombosis microvascular; en este escenario, se propuso el concepto de *MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome)*, como mecanismo fisiopatogénico del SDRA atípico de la COVID-19.

No obstante, la microtrombosis no es exclusiva del SDRA por COVID-19; de hecho, es un hallazgo frecuente de la fase evolutiva intermedia o proliferativa del daño alveolar agudo de cualquier etiología.

### Infección respiratoria por SARS-CoV-2 y ETEV

En la ETEV asociada con la infección por SARS-CoV-2 interactúan distintos factores de riesgo protrombótico, entre ellos la edad, la obesidad y el antecedente de trombosis venosa profunda (TVP) o el tromboembolismo pulmonar (TEP). La COVID-19 induce un estado de hipercoagulabilidad por la infección aguda *per se*, la inflamación excesiva, la hipoxemia y la inmovilización.

La prevalencia de TEP o TVP en los estudios por imágenes en pacientes con COVID-19, estuvo entre el 1% y el 2%, una cifra similar a la referida en investigaciones previas con pacientes sin COVID-19, internados por otras causas. Los enfermos en estado crítico tienen riesgo aumentado de presentar ETEV; la incidencia en estos casos es del 13% al 30% en ausencia de profilaxis antitrombótica, y del 5.8% al 15.5% en los sujetos que reciben profilaxis antitrombótica. Los pacientes con COVID-19 internados en UCI tienen riesgo elevado de ETEV (48%, en comparación con el 10% en pacientes no internados en UCI, en un estudio).

La evidencia en conjunto sugiere que la incidencia de ETEV en los pacientes internados por COVID-19 es similar a la observada en otras entidades clínicas. Aunque los individuos con COVID-19 internados en UCI tendrían riesgo incrementado de ETEV, no se sabe con precisión si la incidencia es más alta, en comparación con la de enfermos en estado crítico por otras afecciones.

Las recomendaciones publicadas por las distintas organizaciones y sociedades científicas varían considerablemente en términos de la profilaxis, el diagnóstico y el tratamiento antitrombótico de la ETEV, en pacientes con COVID-19.

### Tromboprofilaxis en la COVID-19

La prevalencia de ETEV en pacientes internados por afecciones clínicas agudas es del 10% al 20%, de modo que las guías de práctica clínica recomiendan la tromboprofilaxis farmacológica en los enfermos con riesgo trombótico alto, identificados mediante escalas bien validadas. Las mismas recomendaciones son aplicables a los pacientes hospitalizados por COVID-19.

En un estudio con 1026 pacientes internados por COVID-19, se comprobó riesgo trombótico basal alto, evaluado con el modelo de predicción de Padua ( $> 4$  puntos), en hasta el 40% de estos individuos. En una cohorte de pacientes con COVID-19 grave de la China, la administración preventiva de heparina durante al menos siete días se asoció con reducción no significativa de la mortalidad a los 28 días (OR de 1.65; IC 95%: 0.93 a 2.9); sin embargo, el efecto fue

significativo en el subgrupo de pacientes con criterios de coagulopatía inducida por sepsis o con niveles muy altos de dímero D (> 3 mg/l).

En general, se recomienda el uso temprano de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como primera opción para la profilaxis antitrombótica, en todos los pacientes con COVID-19 que deben ser internados, y especialmente en los que requieren internación en UCI. La profilaxis mecánica, con compresión neumática intermitente, debería reservarse para los enfermos con contraindicación para la profilaxis farmacológica.

La necesidad de indicar dosis más altas de HBPM, en enfermos con obesidad u otras situaciones clínicas, y la profilaxis antitrombótica prolongada, después de la internación, son aspectos para los cuales aún no se tienen respuestas firmes.

### Diagnóstico de ETEV en la COVID-19

El diagnóstico de ETEV se realiza con algoritmos bien validados, que combinan las escalas de probabilidad clínica (Wells, Ginebra, YEARS), los niveles séricos de dímero D y los resultados en los estudios por imágenes.

La concentración normal de dímero D permite excluir el diagnóstico de ETEV en pacientes con sospecha clínica baja o intermedia. En aquellos con probabilidad clínica alta (debido al valor predictivo negativo bajo del dímero D en este subgrupo) o con niveles elevados de dímero D (debido a la baja especificidad para el diagnóstico de ETEV), se requieren estudios por imágenes para establecer el diagnóstico.

### Anticoagulación en la COVID-19

En los pacientes con COVID-19 y ETEV confirmada está indicada la anticoagulación terapéutica. Algunos grupos, sin embargo, recomiendan el uso de anticoagulación terapéutica en los pacientes críticos, incluso en ausencia de confirmación de ETEV, por el posible beneficio para la prevención de trombosis microvascular. Por las interacciones farmacológicas entre el tratamiento antiviral y los anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K y anticoagulantes de acción directa), las HBPM en monoterapia se consideran el tratamiento anticoagulante de elección, sobre todo durante las primeras semanas que siguen al evento trombotico.

En pacientes internados por COVID-19 con tratamiento anticoagulante oral antes de la internación, por fibrilación auricular, valvulopatía o ETEV, se recomienda el cambio a HBPM a dosis terapéuticas; el cambio debe mantenerse hasta la resolución del cuadro clínico o hasta que las interacciones farmacológicas dejan de ser un problema.

### Conclusiones

La COVID-19 induce un estado protrombótico, atribuible a la respuesta hiperinflamatoria y a la hipoxia; dicho estado explica la incidencia aumentada de tromboembolismos venosos, especialmente entre los pacientes con enfermedad más grave. Se desconoce si el índice de fracasos de la profilaxis antitrombótica farmacológica es más alto en los pacientes con COVID-19 críticos, respecto de los enfermos críticos por otros procesos. En este contexto, por el momento no parece adecuado recomendar el uso de tromboprofilaxis a dosis intermedias o de anticoagulación terapéutica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166470](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166470)

## 2 - Infección por COVID-19: Coagulopatía y Tromboembolismo Viral Macrovascular y Microvascular. Estrategia Profiláctica y Terapéutica

Manolis A, Manolis T, Melita H y colaboradores

First Department of Cardiology, Athens University School of Medicine, Atenas, Grecia

[COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management]

**Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.** 2021;26(1):12-24

*La COVID-19 predispone a la trombosis arterial y venosa, que complica la evolución de los pacientes internados y se atribuye al estado inflamatorio, la disfunción endotelial, la activación plaquetaria y la estasis sanguínea. Esta coagulopatía viral puede ocurrir a pesar de la tromboprofilaxis.*

La enfermedad por coronavirus 2 (COVID-19) predispone a la trombosis arterial y venosa, que comúnmente complica el curso clínico de los pacientes internados y se atribuye al estado inflamatorio, la disfunción endotelial, la activación plaquetaria y la estasis sanguínea. Esta coagulopatía viral puede ocurrir a pesar de la tromboprofilaxis, y aumenta la mortalidad; el riesgo parece más elevado en pacientes internados críticamente enfermos.

Si bien los mecanismos responsables del estado de hipercoagulabilidad no están completamente aclarados, parece haber un vínculo estrecho entre los sistemas inflamatorio y hemostático. La COVID-19 puede infectar células endoteliales, con una respuesta inmune asociada resultante y la activación concomitante de vías inflamatorias, que provoca una disregulación del endotelio, activación de leucocitos, generación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), deposición del complemento y activación y consumo de plaquetas. Se sugirió que el virus instiga el proceso de piroptosis, una forma de muerte celular programada que se observa tras la infección con patógenos intracelulares, que podría contribuir a la

muerte de las células endoteliales y a aumentar la liberación de citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina (IL)-1 beta y la IL-18. Ambos procesos de disfunción endotelial y piroptosis podrían llevar a episodios trombóticos sistémicos.

Existen algunos datos sobre la participación del complemento en la patogenia de la trombosis y el daño de órganos blanco. Además del complemento, los neutrófilos que producen elevada expresión del factor tisular y liberan NET, también contribuyen a la respuesta inmune desadaptativa.

### Trombosis y embolia

Se informó que la prevalencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con COVID-19 alcanza entre el 10% y el 35%, mientras que las autopsias la elevan a casi el 60%. La complicación trombótica más común es el embolismo pulmonar (EP), que puede ocurrir en ausencia de trombosis venosa profunda (TVP) reconocible y puede deberse a una trombosis arterial pulmonar más que a embolia, lo que da como resultado oclusión trombótica de las arterias pulmonares de tamaño pequeño a mediano, con infarto pulmonar subsiguiente. Este patrón microtrombótico parece más específico para COVID-19 y está asociado con una reacción inmunoinflamatoria intensa. La prevalencia de TVP es mayor en enfermos internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en comparación con aquellos que no requieren UCI.

Los valores de dímero D se encuentran más elevados en enfermos con EP (mediana 8000 ng/ml) que en aquellos sin EP (2060 ng/ml,  $p < 0.001$ ).

Se informó que en pacientes internados con COVID-19, el 23.9% presentó TEV a pesar de la anticoagulación. Se detectó EP en el 11.6% y TVP en el 11.9% de los enfermos. Los que se encontraban en la UCI tenían mayor riesgo de TEV (30.4%) que los internados en sala (13%). Los que presentaron TEV tenían niveles más altos de dímero D.

Recientemente se informaron casos de trombosis sistémica, como trombosis venosa cerebral, oclusión aguda de la arteria oftálmica, trombosis de la arteria femoral y trombosis aguda de la arteria mesentérica superior, incluso un caso de trombocitopenia inducida por heparina con evidencia de trombosis (pulmón, extremidad superior, piel). También se comunicaron casos de infarto de miocardio con elevación del segmento ST, con tendencia fuerte hacia una mayor carga de trombos y peor evolución. Es importante destacar que la trombosis parece ser una característica prominente en múltiples órganos, en algunos casos a pesar de la anticoagulación completa e independientemente del momento del curso de la enfermedad.

La asociación de la gravedad de la infección por COVID-19 con cambios en los parámetros hemostáticos se exploró en un metanálisis de 60 estudios que compararon pacientes con infección grave frente a aquellos con infección leve. Se

encontró mayor tiempo de protrombina (TP), valores de dímero D y fibrinógeno, y menor recuento de plaquetas en los pacientes con infección grave. El análisis de 25 estudios sobre no sobrevivientes y sobrevivientes mostró valores de TP y dímero D más altos, con menor recuento plaquetario en los no sobrevivientes.

Estos pacientes también presentan alteración de la fibrinólisis. Se evaluó la actividad fibrinolítica y la generación de trombina en pacientes con COVID-19, y se observó alta capacidad de generación de trombina, que no se mitigó con la terapia con heparina; además, se registró un estado hipofibrinolítico, principalmente asociado con niveles elevados del inhibidor del activador tipo 1 del plasminógeno.

Pareciera haber 2 patrones fenotípicos de manifestaciones trombóticas, la enfermedad tromboembólica clásica y la microtrombótica difusa, que si bien prevalece en los pulmones, ocasionalmente se extiende a otros órganos. Ambos tipos pueden causar enfermedad grave y son potencialmente letales. El patrón microtrombótico parece más específico para COVID-19, se caracteriza por hipercoagulabilidad asociada con reacción inmunoinflamatoria intensa, que causa microangiopatía trombótica oclusiva difusa con daño alveolar y angiogénesis vascular. La alteración de la fibrinólisis coexistente exacerba el proceso trombótico y conduce a la persistencia de microtrombos.

Los criterios clínicos son de suma importancia para diagnosticar el TEV, que se mejoran en gran medida con el uso de niveles de dímero D. La tomografía arterial pulmonar para el diagnóstico de EP y la ecografía para TVP son las modalidades de imagen preferidas.

Se sugirieron marcadores relacionados con la coagulación, la activación plaquetaria y la inflamación como herramientas útiles de diagnóstico y pronóstico de la coagulopatía asociada con la COVID-19; entre ellos, el dímero D es un marcador clave empleado en la práctica clínica. Un estudio retrospectivo mostró que todos los pacientes tenían niveles aumentados de dímero D, y que en aquellos con TVP los niveles fueron más altos que en los enfermos sin TVP; el valor de 6494 ng/ml podría diferenciar a aquellos con TVP y sin ella (sensibilidad 80.8%, especificidad 68.9%, valor predictivo negativo 88.0%). Los autores concluyeron que los niveles de dímero D aumentan en pacientes con COVID-19; un valor  $< 6494$  ng/ml puede excluir TVP.

Otros marcadores adicionales de trombosis incluyeron recuento de plaquetas  $> 450 \times 10^9/l$ , proteína C-reactiva  $> 100$  mg/l y eritrosedimentación  $> 40$  mm/hora. También se mencionan la prolongación espontánea del TP  $> 3$  segundos, el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)  $> 5$  segundos, ciertos marcadores de activación plaquetaria (niveles plasmáticos de tromboxano B<sub>2</sub>, P-selectina, ligando CD40 soluble y el volumen plaquetario medio).

## Intervenciones terapéuticas

Dado que las complicaciones trombóticas son determinantes de la alta tasa de mortalidad, las estrategias de trombopprofilaxis son de suma importancia. Los agentes propuestos incluyen heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada, anticoagulantes orales directos (ACOD), antiagregantes plaquetarios, inhibidores del factor XII, fármacos trombolíticos y nafamostat. Sin embargo, se informó TEV a pesar de la trombopprofilaxis aparentemente adecuada, por lo que se sugirió terapia antitrombótica intensificada, con el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Según un estudio retrospectivo de pacientes internados que recibieron principalmente anticoagulación profiláctica en dosis estándar, el porcentaje de TEV fue del 4.8% y el porcentaje general de complicaciones trombóticas, del 9.5%. Los valores de hemorragia general e intensa fueron del 4.8% y el 2.3%, respectivamente. En los pacientes críticamente enfermos, las tasas de TEV y hemorragia intensa fueron del 7.6% y del 5.6%, respectivamente.

En casos de TEV documentado o sospechado, la anticoagulación terapéutica es el pilar del tratamiento. Al seleccionar el agente antitrombótico apropiado, es necesario tener en cuenta las comorbilidades coexistentes, como insuficiencia renal o hepática, trombocitopenia y función gastrointestinal. En general, la anticoagulación parenteral es el tratamiento de elección, sin embargo, debido a la necesidad de controles frecuentes, es posible que se prefieran las HBPM. Si bien los ACOD pueden tener varias ventajas, existe cierta preocupación por la disponibilidad de agentes de reversión eficaces. Se dispone de terapias dirigidas por catéter, pero deben limitarse para las situaciones más urgentes. También se recomienda el uso selectivo de filtros de vena cava inferior, especialmente en el contexto de contraindicaciones para la anticoagulación.

Se sugirió que la intervención temprana con agentes anti-complemento y la inhibición de NET puede ser importante para limitar el daño celular/tisular y su trombosis concomitante; sin embargo, esto queda por probar. También se presentó un fuerte argumento a favor de la inhibición de la IL-1 como estrategia terapéutica para eludir los efectos deletéreos de esta citoquina, que interviene en la inducción de inflamación, disfunción endotelial y microtrombos.

Existen datos que los pacientes internados pueden necesitar trombopprofilaxis posterior al alta. Según un estudio observacional retrospectivo de pacientes que fueron dados de alta sin anticoagulación, la incidencia de trombosis al día 30 fue del 2.5%, de

TEV del 0.6% y de hemorragia intensa del 0.7%, con hemorragias no graves clínicamente relevantes en el 2.9%.

## Conclusión y perspectiva

La COVID-19 puede inducir coagulopatía viral y una cascada trombótica, que finalmente conduce a manifestaciones clínicas de macrotrombosis y microtrombosis venosa y arterial. Se discernieron dos patrones fenotípicos de manifestaciones trombóticas, la enfermedad tromboembólica clásica y el tipo microtrombótico difuso, que prevalece en los pulmones, pero ocasionalmente se extiende a otros órganos. Es necesario examinar más a fondo las herramientas de detección para el diagnóstico precoz de este estado protrombótico.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166567](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166567)



## Originales destacados

### 3 - Anticoagulación y Evolución Clínica en Pacientes Internados por COVID-19

Nadkarni G, Lala A, Fuster V y colaboradores

Journal of the American College of Cardiology. 2020 Oct; 76(16):1815-1826

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) afectó a más de 22 millones de personas en todo el mundo y fue causa de más de 784 000 decesos. En pacientes internados por COVID-19, el tromboembolismo ha surgido como una manifestación clínica grave y, de hecho, los estudios anatomopatológicos revelaron una incidencia alta de trombos grandes y pequeños. Se ha sugerido que la inflamación relacionada con la infección por coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2 [*severe acute respiratory syndrome*]) se vincula con coagulopatía y mayor riesgo de trombosis.

Diversos análisis de observación sugirieron que la anticoagulación (AC) intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 podría ser beneficiosa; sin embargo, los patrones de indicación de AC varían considerablemente, en parte por la falta de información firme en relación con el esquema óptimo de AC. En un estudio preliminar con 2700 pacientes internados en el *Mount Sinai Health System* (MSHS) de Nueva York, EE.UU., los autores observaron una asociación entre la AC intrahospitalaria y el riesgo reducido de mortalidad, en comparación con no administrar AC.

En el presente estudio se amplían los resultados a partir de una muestra con mayor número de pacientes; el objetivo fue determinar los efectos de la AC terapéutica y como profilaxis sobre la supervivencia, la intubación y los episodios de hemorragia intensa, respecto de no administrar AC, en pacientes internados por COVID-19.

A partir del registro electrónico del MSHS se obtuvo información relacionada con las características demográficas, los hallazgos de laboratorio, los signos vitales, el diagnóstico, las comorbilidades, los procedimientos y los criterios de valoración (mortalidad, intubación y alta).

Se incluyeron pacientes de más de 18 años con infección confirmada por SARS-CoV-2 entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020, en 5 instituciones de Nueva York. La variable principal de exposición fue la AC como profilaxis o terapéutica, respecto de no administrar AC. El criterio principal de valoración fue la mortalidad intrahospitalaria, en tanto que la necesidad de intubación y los episodios de hemorragia intensa fueron criterios secundarios. Un comité de expertos adjudicó los criterios. En el *Mount Sinai Hospital* se realizaron autopsias a los pacientes que fallecieron por COVID-19.

Para el análisis estadístico se tuvieron en cuenta el índice de masa corporal, la edad, los niveles de dímero-D, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. Los pacientes se clasificaron según la asignación a AC como profilaxis, terapéutica o la no administración de esta. Se aplicaron modelos ponderados de tratamiento por varianza inversa; se estimaron los *hazard ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Entre los 4389 pacientes con una mediana de edad de 65 años (44% de sexo femenino), en comparación con la no indicación de AC (n = 1530, 34.9%), la AC terapéutica (n = 900, 20.5%) y la AC como profilaxis (n = 1959, 44.6%) se asociaron con menor riesgo de mortalidad intrahospitalaria (HR ajustado: 0.53; IC 95%: 0.45 a 0.62, y HR ajustado: 0.50; IC 95%: 0.45 a 0.57, respectivamente) y de necesidad de intubación (HR ajustado: 0.69; IC 95%: 0.51 a 0.94, y HR ajustado: 0.72; IC 95%: 0.58 a 0.89, en ese orden).

Cuando la AC se indicó en el transcurso de las 48 horas o menos de la internación, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre la AC terapéutica (n = 766) y como profilaxis (n = 1860; HR ajustado: 0.86, IC 95%: 0.73 a 1.02; p = 0.08).

Ochenta y nueve pacientes (2%) presentaron eventos de hemorragia intensa: 27 de 900 (3.0%) sujetos asignados a AC terapéutica, 33 de 1959 (1.7%) de los que recibieron AC como profilaxis y 29 de 1530 (1.9%) de los que no recibieron AC.

En 11 de 26 autopsias (42%) se comprobó enfermedad tromboembólica sin antecedente de tromboembolismo; en 3 de estos 11 casos (27%) se había indicado AC terapéutica.

La enfermedad tromboembólica ha surgido como una complicación grave entre los pacientes internados por COVID-19. En el presente estudio, con aproximadamente 4400 pacientes, se demostró que la AC se asocia con la reducción del riesgo de mortalidad intrahospitalaria y de intubación, en comparación con la no indicación AC, luego del ajuste según diversos factores de confusión. Cuando el análisis se limitó a los sujetos en los que la AC se indicó en el transcurso de las 48 horas que siguieron a la internación, no se registraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad intrahospitalaria o la intubación para la AC terapéutica o como profilaxis.

En general, los índices de hemorragia fueron bajos. Los hallazgos clínicos se corroboraron con el estudio anatomopatológico, que mostró enfermedad tromboembólica en 11 de 26 pacientes, sin diagnóstico clínico previo de tromboembolismo; la mayoría de estos pacientes no había recibido AC. Según los resultados generales, la AC con anticoagulantes orales directos se asoció con ventajas

sobre la mortalidad y la necesidad de intubación, en comparación con el uso de heparinas de bajo peso molecular.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164452](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164452)

#### 4 - Consecuencias de la Pandemia de COVID-19 sobre los Tiempos de Tratamiento en el Evento Vascular Cerebral Agudo Isquémico

Siegler J, Zha A, Jadhav A y colaboradores

Stroke. 2021 Ene;52:1-8

En diciembre de 2019 surgió el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2), asociado con más de 29 millones de pacientes infectados en todo el mundo y más de un millón de decesos. Con la finalidad de evitar la transmisión de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés), la medicina asistencial sufrió cambios profundos. Como consecuencia de ellos, es posible que la atención de diversas enfermedades agudas se haya visto afectada. Cabe la posibilidad, por ejemplo, de que la atención de pacientes que consultaron por síntomas neurológicos agudos se haya demorado. El presente estudio tuvo por finalidad evaluar el efecto de la pandemia de COVID-19 sobre la asistencia de pacientes con evento vascular cerebral (EVC) agudo; específicamente se compararon los tiempos entre la presentación y la realización de los estudios por imágenes, en comparación con enfermos con EVC asistidos en el mismo período del año anterior.

Se utilizaron los datos de 14 centros para la atención de EVC en 9 estados de Norteamérica. Hasta septiembre de 2020, en estos 9 estados se asistió al 47% de todos los casos de COVID-19 en los Estados Unidos y se registró el 37% de todos los decesos asociados con COVID-19.

Se incluyeron pacientes consecutivos de 18 años o más, internados entre enero de 2019 y julio de 2020; los enfermos presentaban EVC isquémico agudo, sobre la base del diagnóstico efectuado por el profesional. La indicación de estudios por imágenes para la confirmación diagnóstica también fue decisión del médico. Para el estudio se siguieron las pautas *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, como la edad, el sexo y la etnia, los antecedentes clínicos, la gravedad del EVC según el puntaje de los *National Institutes of Health Stroke Scale*, el tiempo que transcurrió entre los estudios

diagnósticos y el tratamiento (trombólisis intravenosa o recanalización endovascular), la duración de la internación y la evolución clínica. Solo se consideró la recanalización endovascular en los pacientes con oclusión proximal de grandes arterias (arteria carótida interna intracraneal, segmento proximal de arteria cerebral media o arteria basilar). Los centros se clasificaron según la cantidad anual de trombectomías. Para el período previo a la pandemia de COVID-19 se consideraron los pacientes que presentaron EVC isquémico agudo entre el 1 de marzo y el 31 de julio de 2019, mientras que durante la pandemia se consideró el período entre el 1 de marzo y el 31 de julio de 2020. En ambos casos se tomaron en cuenta distintas épocas en semanas y meses.

El criterio principal de valoración fue el tiempo de 60 minutos o menos entre la llegada al hospital y la trombólisis intravenosa para los pacientes asistidos en sala de guardia, es decir con EVC no intrahospitalarios ni pacientes derivados de otras instituciones, según las recomendaciones del *Target:Stroke*.

Entre los 2955 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, 1491 fueron internados antes de la pandemia de COVID-19 y 1464, durante la pandemia de COVID-19, 15% de los cuales fueron sometidos a trombólisis intravenosa.

Los pacientes tratados durante la pandemia de COVID-19 tuvieron menos probabilidades de recibir trombólisis en el transcurso de los 60 minutos, desde la llegada al hospital (*odds ratio* [OR]: 0.61; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.38 a 0.98;  $p = 0.04$ ), con una mediana de retraso de 4 minutos ( $p = 0.03$ ). La probabilidad más baja de recibir tratamiento según el *Target:Stroke* persistió incluso en los modelos con ajuste según diversas variables de confusión (OR ajustado de 0.55; IC 95%: 0.35 a 0.85;  $p < 0.01$ ).

El retraso hasta la trombólisis dependió de la demora entre la realización de los estudios por imágenes y el tratamiento intravenoso (mediana de 29 minutos, en comparación con 22 minutos;  $p = 0.02$ ). En cambio, no se observaron demoras importantes entre el ingreso y la trombectomía (mediana de 83 minutos, en comparación con mediana de 90 minutos;  $p = 0.30$ ). Las demoras en la trombólisis se observaron en los meses de junio y julio.

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto demoras hasta la trombólisis, pero no hasta la trombectomía, en pacientes con EVC isquémico agudo durante la pandemia de COVID-19, en comparación con enfermos con las mismas características, tratados antes de la pandemia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165364](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165364)

## 5 - Fibrilación Auricular en Pacientes con COVID-19

Uribarri A, Núñez-Gil I, Macaya C y colaboradores

Revista Española de Cardiología. 2021 Ene:1-8

En enero de 2020 surgió un nuevo coronavirus, el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2), el agente etiológico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés), en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Rápidamente, la COVID-19 se propagó en todo el mundo.

El número de sujetos portadores asintomáticos de SARS-CoV-2 no se conoce, pero diversos estudios indican que sería muy alto. En los enfermos sintomáticos, el espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 es muy amplio, desde enfermedad leve del tracto respiratorio superior hasta neumonía viral grave, con insuficiencia respiratoria y riesgo de mortalidad. La mayoría de los decesos ocurren en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades, como enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad renal crónica.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en todo el mundo; la prevalencia es más alta entre los enfermos con factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades. La arritmia es frecuente en el contexto de situaciones clínicas agudas, como el infarto agudo de miocardio, la cirugía cardíaca o las infecciones, en cuyo caso se asocia con riesgo más alto de complicaciones y de mortalidad. Sin embargo, no se dispone de información específica para las consecuencias de la FA sobre la evolución clínica de pacientes con COVID-19. El objetivo del presente estudio realizado con los datos de un registro internacional de pacientes dados de alta después de haber presentado COVID-19 confirmada por laboratorio o con diagnóstico fuertemente presuntivo de infección por SARS-CoV-2, fue conocer los hallazgos clínicos y el pronóstico de individuos con COVID-19 y FA, y determinar las consecuencias de la arritmia sobre el pronóstico de la enfermedad a corto plazo. También se investigó la influencia del puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y del tratamiento anticoagulante durante la internación sobre la evolución clínica de los enfermos. El puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc es una escala para la predicción del riesgo de evento vascular cerebral (EVC), sobre la base de diversos parámetros clínicos (insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción del ventrículo izquierdo, hipertensión arterial, edad, diabetes, antecedente de EVC, enfermedad vascular y sexo); el algoritmo es útil para anticipar embolismos sistémicos, en pacientes con FA.

El presente estudio es un subanálisis del registro *Health Outcome Predictive Evaluation* (HOPE) COVID-19, con una muestra que abarca 6217 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 o con diagnóstico fuertemente

presuntivo de COVID-19. El registro HOPE es una base retrospectiva de datos de pacientes asistidos en el mundo real. Para este ensayo se consideraron todos los enfermos internados en 24 centros de España, entre el 23 de marzo y el 1 de junio de 2020. Se tuvieron en cuenta las características clínicas y demográficas en el momento del reclutamiento y durante la internación.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos, según los antecedentes de FA; el criterio principal de valoración fue la mortalidad por cualquier causa a los 60 días en ambas cohortes. Se determinó la utilidad del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para predecir el riesgo de mortalidad o de embolismo, en pacientes con COVID-19. Los sujetos reclutados se clasificaron en tres grupos según los puntajes del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (grupo 1: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 punto en hombres y ≤ 1 punto en mujeres; grupo 2: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 punto en hombres y 2 puntos en mujeres, y grupo 3: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 1 punto en hombres y > 2 puntos en mujeres).

Entre los 6217 pacientes registrados en el HOPE, 250 tuvieron FA (4.5%). Los participantes con FA tuvieron, con mayor frecuencia, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades. Luego de aplicar puntajes de propensión, las diferencias se atenuaron. A pesar de ello, los pacientes con FA tuvieron incidencia más alta de complicaciones intrahospitalarias, como insuficiencia cardíaca (19.3%, en comparación con 11.6% en los pacientes sin FA,  $p = 0.021$ ) e insuficiencia respiratoria (75.9%, respecto de 62.3%,  $p = 0.002$ ); el índice de mortalidad a los 60 días también fue más alto en los enfermos con FA, respecto de los sujetos sin FA (43.4% y 30.9%, respectivamente,  $p = 0.005$ ).

En los análisis de variables múltiples, la FA se asoció de manera independiente con la mortalidad a los 60 días (*hazard ratio* [HR]: 1.234; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.003 a 1.519). El puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc predijo, de manera aceptable, la mortalidad a los 60 días en pacientes con COVID-19 (área bajo la curva ROC de 0.748; IC 95%: 0.733 a 0.764), pero no el riesgo de embolismo sistémico (área bajo la curva ROC de 0.411; IC 95%: 0.147 a 0.675).

Los resultados del presente estudio sugieren que, en pacientes con COVID-19, la FA se asocia con mayor número de complicaciones y con índices más altos de mortalidad a los 60 días. El puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc podría ser un buen marcador de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19, pero no es útil para predecir el riesgo de embolismo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166337](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166337)

## 6 - Tromboembolismo Venoso en Pacientes Internados con COVID-19

Hunt BJ, Dumantepe M y colaboradores

BMJ. 2021 Feb 372 (n487)

La mayoría de las personas con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) tienen enfermedad leve; sin embargo, después de 5 a 10 días un porcentaje considerable de pacientes evoluciona a neumonía con hipoxia que motiva internación. Estos enfermos tienen un estado pronunciado protrombótico, con índices elevados de tromboembolismo venoso.

A principios de la pandemia se observaron trombosis venosa profunda y cambios oclusivos en la angiografía pulmonar por tomografía computarizada en hasta el 70% de los enfermos con COVID-19 grave. Aunque inicialmente estos hallazgos se consideraron émbolos pulmonares, muchos pacientes sólo presentaban cambios aislados segmentarios o subsegmentarios, probablemente atribuibles a trombosis *in situ*, tal como ocurre en otras formas de síndrome de distrés respiratorio agudo, aunque más frecuentemente en COVID-19.

Los estudios controlados y aleatorizados mostraron que la profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) reduce el riesgo de tromboembolismo venoso intrahospitalario en alrededor del 50% de los pacientes graves y muy graves. La movilidad reducida, las enfermedades infecciosas agudas, como la neumonía, y la internación en unidades de cuidados intensivos (UCI) son algunas de las situaciones en las que está indicada la profilaxis antitrombótica.

Al inicio de la pandemia, a diferencia de las recomendaciones del *National Health Service* de Inglaterra, en varios países no se recomendaba la valoración sistemática del riesgo de tromboembolismo venoso y no se indicaba profilaxis antitrombótica de manera rutinaria, incluso en pacientes con COVID-19 grave. En un estudio de observación a escala reducida, el tratamiento con heparina redujo la mortalidad en pacientes con COVID-19 muy grave. Estos hallazgos motivaron cambios en el abordaje terapéutico de los enfermos y en las UCI comenzó a indicarse anticoagulación profiláctica. Por su parte, muchos profesionales que indicaban dosis de HBPM en dosis estándar (como dalteparina en dosis de 5000 UI por día) aumentaron la dosis, a dosis intermedia (5000 UI dos veces por día) o a niveles terapéuticos (200 UI por kg). Las pautas iniciales al respecto no eran categóricas y el panorama todavía es impreciso; de hecho, se requieren con urgencia guías para la profilaxis antitrombótica en pacientes con neumonía por COVID-19. En este sentido, se destaca un estudio publicado recientemente (Rentsch

y colaboradores) en el cual la anticoagulación profiláctica redujo el riesgo de mortalidad en pacientes internados por COVID-19.

Un análisis preliminar con los datos combinados de 3 estudios aleatorizados y controlados –el grupo de anticoagulación de los estudios de plataforma REMAP-CAP, ATTACC, y ACTIV4a– refirió las consecuencias de diferentes esquemas de anticoagulación sobre la evolución clínica.

En estos estudios se compara la administración profiláctica de heparina en dosis terapéuticas (HBPM o heparinas no fraccionadas), respecto de las medidas convencionales, en pacientes internados por COVID-19 moderada a grave. En los tres estudios, la heparina se administró durante 14 días o hasta el alta. El criterio principal de valoración fue el parámetro integrado por la mortalidad y el número de días sin necesidad de tratamiento de sostén (asistencia ventilatoria mecánica, vasopresores, oxigenación por membrana extracorpórea, u oxígeno nasal a flujo alto) a los 21 días. En los estudios se incluyeron más hombres que mujeres y la mayoría de los pacientes tenía entre 50 y 79 años, aunque más de 100 enfermos tenían más de 80 años.

En diciembre, un comité de seguridad detuvo los estudios para pacientes con COVID-19 grave debido a que se comprobó que el uso de dosis terapéuticas de heparina se asociaba con riesgo aumentado de mortalidad, y con mayor necesidad de tratamiento con oxígeno; la terapia también aumentó el riesgo de sangrado mayor.

Sin duda se requieren más estudios para conocer los efectos de la administración de dosis terapéuticas de HBPM o heparinas no fraccionadas en pacientes con COVID-19 moderada, escenario en el cual los efectos beneficiosos de las heparinas se relacionarían también con las propiedades antivirales y antiinflamatorias, y no sólo con la acción anticoagulante.

El uso de profilaxis antitrombótica estándar o intermedia en pacientes con COVID-19, y el uso de profilaxis intermedia, respecto de la profilaxis terapéutica, en pacientes con COVID-19 moderada, son otros aspectos que aún deben ser definidos.

El riesgo de tromboembolismo venoso es más alto en los primeros 90 días que siguen al alta y muchos centros indican profilaxis antitrombótica con HBPM o anticoagulantes orales directos para pacientes que son dados de alta, después de COVID-19. Sin embargo, se requieren estudios clínicos para conocer con precisión la necesidad de profilaxis antitrombótica prolongada, luego de COVID-19.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166317](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166317)

## Contacto directo

### con los especialistas de SIIC

Los especialistas que integran los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC responderán las consultas de los profesionales lectores de esta publicación. Consulte la nómina en <https://www.siicsalud.com/main/siicestr.php>. En caso de inconveniente o limitación del médico requerido, el pedido se deriva al especialista que consideremos mejor relacionado con el tema. Remita su consulta a [relaciones.profesionales@siic.info](mailto:relaciones.profesionales@siic.info)

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P. .... Localidad ..... País..... Teléfono .....

desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, ampliela en una página adicional)

.....  
Firma

.....  
Aclaración

(Las solicitudes de copias de artículos, consultas a base de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo)

### con los autores de Informes Destacados

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) y a la colección Temas Maestros.

TM Nº	Título	Dirección
1	Riesgo Trombótico y COVID-19: Revisión...	● Dr. A. García-Ortega. Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España
2	Infección por COVID-19: Coagulopatía...	● Dr. A. S. Manolis. First Department of Cardiology, Ippokrateio Hospital, Vas. Sofias 114, Atenas 115 27, Grecia
3	Anticoagulación y Evolución Clínica...	● Dr. V. Fuster. Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L Levy Place, Nueva York, NY-10029, EE.UU.
4	Consecuencias de la Pandemia...	● Dr. J. E. Siegler. Cooper University Hospital, Candem, Nueva Jersey, EE.UU.
5	Fibrilación Auricular en Pacientes...	● Dr. A. Uribarri. Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España
6	Tromboembolismo Venoso en Pacientes...	● Dr. BJ Hunt, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust Thrombosis and Haemophilia Centre, Londres, Reino Unido.

# Autoevaluaciones de la lectura

Los informes destacados se acompañan con preguntas y diversas opciones de respuestas. Las respuestas correctas debidamente fundamentadas se alojan en sector homónimo de esta misma página.

TM N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son las características del estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019?	A) Se observa aumento de los niveles de fibrinógeno y dímero D y trombocitopenia leve. B) El estado sería atribuible a la respuesta inflamatoria excesiva. C) El estado sería atribuible a la hipoxia. D) El estado es igual al que se observa en pacientes con coagulación intravascular diseminada por sepsis. E) A, B y C son correctas.
2	Con respecto a la prevalencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con COVID-19, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?	A) El TEV solo se diagnostica en autopsia. B) El TEV no es un problema médico importante, debido a su baja prevalencia. C) Es sumamente prevalente clínicamente; se observa en más de la mitad de los pacientes con COVID-19. D) Se informó en más de la mitad de las autopsias en pacientes con COVID-19. E) No existen datos de autopsias sobre la prevalencia de TEV.
3	¿Cuáles son los efectos de la anticoagulación en pacientes internados por COVID-19?	A) Reducción de la mortalidad intrahospitalaria. B) Reducción de la necesidad de intubación. C) Las respuestas B y C son correctas. D) Mayor riesgo de hemorragia. E) Mayor riesgo de mortalidad.
4	¿Cuáles fueron las consecuencias de la pandemia de COVID-19 en pacientes con evento vascular cerebral (EVC) isquémico agudo?	A) Demoras leves pero significativas hasta la trombólisis. B) Demoras muy importantes hasta la trombólisis. C) Demoras leves hasta la trombectomía. D) Demoras muy importantes hasta la trombectomía. E) Las respuestas B y C son correctas.
5	Señale el enunciado correcto para la fibrilación auricular (FA) en pacientes con COVID-19:	A) Los pacientes con FA tienen incidencia más alta de complicaciones intrahospitalarias, como insuficiencia cardíaca. B) Los pacientes con FA tienen incidencia más alta de insuficiencia respiratoria. C) Los pacientes con FA tienen índices más altos de mortalidad a los 60 días. D) Las respuestas A, B y C son correctas. E) La FA se asocia con mejor evolución clínica, en pacientes con COVID-19.
6	Señale el enunciado correcto para la anticoagulación profiláctica en la COVID-19:	A) El riesgo de tromboembolismo venoso es más alto en los primeros 90 días que siguen al alta. B) Se suele indicar profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular. C) Se suele indicar profilaxis antitrombótica con anticoagulantes orales directos. D) El riesgo de tromboembolismo venoso disminuye considerablemente luego del alta. E) Las respuestas A, B y C son correctas.

## Respuestas correctas

TM N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	A, B y C son correctas.	Los pacientes con COVID-19 grave tienen un estado de hipercoagulabilidad, caracterizado por la elevación en los niveles séricos de fibrinógeno y dímero D. Sin embargo, a diferencia del estado de hipercoagulabilidad que se observa en la coagulación intravascular diseminada clásica de la sepsis, en la COVID-19 la trombocitopenia es leve y hay consumo escaso de factores de coagulación.	E
2	Se informó en más de la mitad de las autopsias en pacientes con COVID-19.	Se informó que la prevalencia de tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19 alcanza entre el 10% y el 35%, mientras que las autopsias la elevan a casi 60%. La complicación trombótica más común es el embolismo pulmonar, que puede ocurrir en ausencia de trombositis venosa profunda reconocible y puede deberse a una trombositis arterial pulmonar más que a embolia.	D
3	Las respuestas B y C son correctas.	En un estudio con aproximadamente 4400 pacientes, la anticoagulación como profilaxis o terapéutica se asoció con la reducción del riesgo de mortalidad intrahospitalaria y de intubación, en comparación con la no indicación de anticoagulación.	C
4	Demoras leves pero significativas hasta la trombólisis.	Un estudio de los Estados Unidos puso de manifiesto demoras leves, pero significativas, hasta la trombólisis, pero no hasta la trombectomía, en pacientes con EVC isquémico agudo durante COVID-19, en comparación con enfermos con las mismas características, tratados antes de la pandemia.	A
5	Las respuestas A, B y C son correctas.	En un estudio reciente con los datos de un amplio registro de España, la FA se asoció con un mayor número de complicaciones y con índices más altos de mortalidad a los 60 días, en pacientes internados por COVID-19.	D
6	Las respuestas A, B y C son correctas.	A pesar de estos fenómenos, se requieren estudios clínicos para conocer con precisión la necesidad de la profilaxis antitrombótica prolongada, luego de la COVID-19.	E

Estimado Dr. (a)  
MENARINI MÉXICO, pone a su  
disposición

  
**Lixiana**<sup>®</sup>  
edoxaban



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



Reg. No. 017M2020 SSA IV

 **MENARINI**  
MÉXICO

# Tratamiento a la medida de su paciente hipertenso con base en **Olmesartán** <sup>(1,2)</sup>



**1 vez**  
**al día** <sup>(3,4,5,6)</sup>

## Árbol Olmesartán Menarini México

**Openvas**<sup>®</sup>

Olmesartán

Olmesartán	Tabletas
20 mg	14
40 mg	14

**Openvas Co**<sup>®</sup>

Olmesartán - Hidroclorotiazida

Olmesartán	HCTZ	Tabletas
20 mg	12.5 mg	28
40 mg	12.5 mg	14 y 28

**Maxopress**<sup>®</sup>

Olmesartán - Amlodipino

Olmesartán	Amlodipino	Tabletas
40 mg	5 mg	14
40 mg	10 mg	14

**Avirena**<sup>®</sup>

Olmesartán / Amlodipino / Hidroclorotiazida

Olmesartán	Amlodipino	HCTZ	Tabletas
20 mg	5 mg	12.5 mg	28
40 mg	5 mg	12.5 mg	14 y 28
40 mg	10 mg	12.5 mg	14 y 28



IPPA Openvas



IPPA Openvas Co



IPPA Maxopress



IPPA Avirena

IPPA Openvas: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/openvas.html>

IPPA Openvas Co: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/openvasco.html>

IPPA Maxopress: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/maxopress.html>

IPPA Avirena: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/avirena.html>

**MENARINI**  
MÉXICO

1. Volpe M, et al. Triple Combination Therapies Based on Olmesartan: A Personalized Therapeutic Approach to Improve Blood Pressure Control. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. Published online 12 Junio 2017 2. Volpe M, et al. Personalised Single-Pill Combination Therapy in Hypertensive Patients: An Update of a Practical Treatment Platform. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017;24:463-472. 3. Openvas<sup>®</sup> IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 004M2012 SSA IV Clave 183300415N0107. 4. Openvas Co<sup>®</sup> IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 005M2012 SSA IV Clave 193300415U0005. 5. Maxopress<sup>®</sup> IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 119M2012 SSA IV Clave 163300423B0092. 6. Avirena<sup>®</sup> IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 451M2015 SSA IV Clave 183300415N0106.

Código del material: MCP-MX-OLME-AMP-1-2020 No. Entrada SSA: 203501202C0034