

Efectividad de la profilaxis antitrombótica vs el tratamiento anticoagulante en pacientes críticos con COVID-19. Revisión de Alcance.

Effectiveness of antithrombotic prophylaxis vs anticoagulant treatment in critically ill patients with COVID-19. Scoping review.

José Luis do Pico^{*1}, Celia María Pulgarin Fernández².

^{*1}Médico, Especialista en Medicina Intensiva, Cuidados Críticos y Nefrología. Jefe de la Unidad de Cuidados Críticos del Hospital Municipal de Necochea. República Argentina. Miembro del Colegio Americano de Cuidados Críticos.

²Médico, Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Máster en Administración de Empresas. Médico tratante de la Unidad de Cuidados Críticos de Adultos del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. Cuenca, Ecuador. Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Cuidados Intensivos núcleo Azuay.

Correspondencia: José Luis do Pico, dopiconec@gmail.com Unidad de Cuidados Críticos del Hospital Municipal de Necochea. República Argentina.

Resumen

Antecedentes: Las infecciones del tracto respiratorio están asociadas con un mayor riesgo de enfermedad vascular, incluida la trombosis arterial y venosa, el SARS-CoV-2 puede complicarse por cambios en la coagulación que finalmente conducen a la trombosis. **Objetivo:** Establecer la efectividad de la profilaxis antitrombótica vs el tratamiento anticoagulante en pacientes críticos con COVID-19. **Criterios de elegibilidad:** ensayos clínicos, revisiones, informes de casos, editoriales, comentarios, cartas al editor, editoriales, guías de prácticas clínicas, sitios web oficiales de organismos internacionales de salud en idioma inglés y español, publicados desde Enero 2020 al 20 de abril de 2021. **Métodos:** Se aplicaron los criterios de informes PRISMA- ScR El proceso se basó en revisión de títulos, resúmenes y sobre todo en una exploración exhaustiva de los textos completo de todos los artículos/documentos elegidos para la revisión. **Resultados:** De los diseños de los estudios 16(53.3%) eran de tipo documental, 11(36.3%) observacionales, de cohorte, retrospectivos, transversales, y 3(10,0%) eran ensayos aleatorios controlados. El 63% de los estudios informó resultados favorables con la administración de la tromboprofilaxis con Heparina HBPM en dosis bajas, intermedias, intensivas/mejoradas y altas en pacientes críticos con COVID-19 ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos y el 26% no encontró en sus resultados evidencias suficientes para recomendar el uso rutinario de anticoagulación terapéutica en pacientes graves con covid-19 ya que no encontraron diferencias significativas en la presencia de una combinación de trombosis venosa o arterial y el riesgo de muerte. **Conclusiones:** La efectividad de la profilaxis antitrombotica y la terapia trombolitica aún no ha sido establecida con suficiente seguridad para pacientes críticamente enfermos por COVID-19. Se sugiere una consideración cuidadosa basada en la relación riesgo / beneficio para prevenir complicaciones tromboembólicas después de considerar cuidadosamente el riesgo de hemorragias; mientras se esperan los resultados de los estudios ECA que están en desarrollo lo cual contribuirá a reducir las lagunas del conocimiento en esta área específica de este actual complejo dilema de las ciencias médicas.

Palabras clave (DeCS): Covid-19, SARS-COV-2 profilaxis antitrombotica, tratamiento anticoagulante

Abstract

Background: Respiratory tract infections are associated with an increased risk of vascular disease, including arterial and venous thrombosis, SARS-CoV-2 can be complicated by changes in coagulation that ultimately lead to thrombosis. **Objective:** To establish the effectiveness of antithrombotic prophylaxis vs anticoagulant treatment in critical patients with COVID-19. **Eligibility criteria:** clinical trials, reviews, case reports, editorials, comments, letters to the editor, editorials, clinical practice guidelines, official websites of international health organizations in English and Spanish, published from January 2020 to April 20 of 2021. Evidence Sources: Recognized online databases were used to identify articles / documents of which after the 30-year process met the established inclusion criteria. **Methods:** The PRISMA-ScR reporting criteria were applied. The process was based on review of titles, abstracts and above all on an exhaustive exploration of the full texts of all the articles / documents chosen for the review. **Results:** Of the study designs, 16 (53.3%) were documentary, 11 (36.3%) were observational, cohort, retrospective, cross-sectional, and 3 (10.0%) were randomized controlled trials. 63% of the studies reported favorable results with the administration of thromboprophylaxis with Heparin LMWH in low, intermediate, intensive / improved and high doses in critical patients with COVID-19 admitted to the Intensive Care Units and 26% did not find in their results provide sufficient evidence to recommend the routine use of therapeutic anticoagulation in seriously ill patients with covid-19 since they did not find significant differences in the presence of a combination of venous or arterial thrombosis and the risk of death. **Conclusions:** The effectiveness of antithrombotic prophylaxis and thrombolytic therapy has not yet been established with sufficient safety for critically ill patients due to COVID-19. Careful consideration based on the risk / benefit ratio is suggested to prevent thromboembolic complications after carefully considering the risk of bleeding; while awaiting the results of the RCT studies that are in development which will contribute to reduce the knowledge gaps in this specific area of this current complex dilemma of the medical sciences.

Key words (MeSH): Covid-19, SARS-COV-2 antithrombotic prophylaxis, anticoagulant treatment.

Introducción

Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 pueden desarrollar la enfermedad de COVID-19, (*Coronavirus Infectious Disease-19*) y pueden presentar una neumonía intersticial asociada con un estado inflamatorio agudo, con oclusión de los pequeños vasos de los pulmones y de otros órganos, posiblemente debido a una intensa secreción de citocinas asociada a un deterioro endotelial que lleva a la activación de la cascada de la coagulación¹

La COVID-19 se ha asociado con anomalías en los marcadores de hipercoagulabilidad, incluidos niveles elevados de dímero D, fibrinógeno y factor VIII; un tiempo de tromboplastina parcial activado acortado (aPTT); y una puntuación elevada de coagulopatía inducida por sepsis². Las infecciones del tracto respiratorio están asociadas con un mayor riesgo de enfermedad vascular, incluida la trombosis arterial y venosa, el SARS-CoV-2 puede complicarse por cambios en la coagulación que finalmente conducen a la trombosis.³

Estas complicaciones han generado altas tasas de hospitalización e ingresos en las unidades de cuidados intensivos (UCI) necesitando ventilación mecánica y teniendo un elevado riesgo de mortalidad³ Un estudio efectuado por Klok et⁴ al reportó una incidencia acumulada de complicaciones trombóticas del 31% en una cohorte de 184 pacientes ingresados en UCI con COVID-19; esas complicaciones fueron embolia pulmonar aguda (EP) sintomática, (81%) trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio y embolia arterial sistémica.

También se ha reportado que de la incidencia de complicaciones trombóticas, los tromboembolismo venosos (TEV) son los más prevalentes^{3,5} y los mayores riesgo de mortalidad la tienen los pacientes con COVID-19 con enfermedad cardiovascular preexistente; las personas de edad avanzada y aquellas con hipertensión comórbida, diabetes, obesidad.^{3,6,7}

Así mismo Chi et al⁸ informaron que los pacientes en UCI de su estudio, mostraron un mayor riesgo de TEV (30,4%) que los de la sala de hospitalización (13%) y los individuos que desarrollaron TEV tenían niveles más altos de dímero D en comparación con los que no desarrollaron TEV (diferencia media, 2,05 $\mu\text{g} / \text{ml}$; $P = 0,02$). Un metaanálisis efectuado por Hassan et al⁹ mostraron que la prevalencia combinada de TEV entre los pacientes de la UCI era del 31% (IC del 95%: 20-43%).

Un aspecto controversial lo constituye la premisa de si los pacientes con SARS-CoV-2 deben ser tratados o no con profilaxis antitrombóticas o tratamiento anticoagulante. Los anticoagulantes, incluida la heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular, poseen varios efectos antiinflamatorios generales incluyendo inhibición de la activación y función de los neutrófilos¹⁰, la prevención de la expresión de mediadores inflamatorios, que inician e impulsan la activación del sistema inmunológico innato^{11,12} reduciendo muchas citosinas; la inhibición de la proliferación de células de músculo liso vascular; y la inhibición de la trombosis con una disminución de la trombina y reduciendo a su vez las moléculas de adhesión así como la activación paquetaria¹¹

Un estudio que incluyó a 2.773 pacientes con COVID-19 en EE. UU informó que de 786 pacientes que recibieron terapia de anticoagulación, la mortalidad intrahospitalaria fue del 22,5%, con una mediana de supervivencia de 21 días, en comparación con el 22,8% y una mediana de supervivencia de 14 días en los pacientes que no la recibieron¹²

Basado en estos antecedentes, se efectuó una revisión para examinar la evidencia disponible sobre la efectividad de la profilaxis antitrombótica vs el tratamiento anticoagulante en pacientes críticos con covid-19, tema actual y controvertido y sobre el cual existen lagunas en el conocimiento.

El proceso de la revisión de alcance siguió la nomenclatura PCC¹³ formulándose la siguiente pregunta ¿Cuál es la efectividad de la profilaxis antitrombótica Vs el tratamiento anticoagulante en pacientes críticos con COVID-19?

Metodología

Esta revisión de alcance utilizó los criterios de informes PRISMA- ScR¹⁴

Criterios de elegibilidad.

Artículos de ensayos clínicos, revisiones rápidas, revisiones sistemáticas, informes de casos, editoriales, comentarios, cartas al editor, artículos de revisión, guías de prácticas clínicas, sitios web oficiales de organismos internacionales (OMS) (NIH), consensos de sociedades científicas sobre la efectividad de la profilaxis antitrombótica vs el tratamiento trombolítico anticoagulante en pacientes críticos con covid-19; en idioma inglés y español, publicados desde Enero 2020 al 20 de abril de 2021.

Criterios de exclusión

Artículos de prensa impresa o digital, blogs, resúmenes de conferencias no arbitradas, y también los artículos a los cuales no se obtuvo acceso al texto completo.

Participantes:

Pacientes en condición crítica por COVID-19

- Concepto:

Profilaxis antitrombótica y tratamiento trombolítico o anticoagulante

- Contexto

Unidades de cuidados intensivos (UCI).

Estrategias de búsquedas:

Para el idioma inglés se utilizaron las bases de datos pubmed/medline, Elsevier, Web of Science, Epistemonikos. SCOPUS. Los descriptores de búsqueda se seleccionaron según el tesauro MeSH. Se utilizaron las conexiones Boleanas AND y OR. Se combinaron los siguientes términos MeSH: Coronavirus 2019 **or** "COVID-19" **or** Coronavirus Disease 2019,**or** "síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2" **Or** "síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 [Todos los campos] **Or** "SARS -CoV-2 "[Todos los campos] [Términos MeSH] **and** venous thromboembolism, **and** thrombotic complications, **and** Hypercoagulation, **and** blood coagulation, **and** Antithrombotic therapy and in Intensive Care Unit, **and** Treatment of Venous Thromboembolism, **and** anticoagulant therapy in critical patients, **and** anticoagulant therapy in ICU patients, **and** antithrombotic prophylaxis in ICU patients and venous thromboembolic disease, **and** Hypercoagulation ,and Antithrombotic.

También se utilizaron las direcciones web oficiales de la Organización mundial de la salud (OMS) y el Instituto Nacional de salud de los Estados Unidos (NHI) por sus siglas en inglés. Además, se efectuó revisión de las listas de referencias de todos los artículos seleccionados o incluidos en esta revisión de alcance en busca de posibles estudios adicionales elegibles. El límite de búsqueda fue desde Enero 2020 hasta el 20 de Abril 2021.

Para el español se utilizaron las bases de datos latindex, scielo.org redalyc org, imbiomed y google académico y se usaron los descriptores DeCS/BIREME.

Los descriptores de búsqueda se seleccionaron según el tesauro MeSH. Se utilizaron las conexiones Boleanas AND y OR. Se combinaron los siguientes términos MeSH: Coronavirus 2019 **OR** "COVID-19" **OR** Coronavirus Disease 2019,**OR** "síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2" **OR** "síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 **OR** "SARS -CoV-2 **OR** novel coronavirus disease; **and** venous thromboembolism, **and** thrombotic complications, **and** Hypercoagulation, **and** Antithrombotic therapy **and** in Intensive Care Unit, **and** Treatment of Venous Thromboembolism, **and** anticoagulant therapy in critical patients, **and** anticoagulant therapy in ICU patients, **and** antithrombotic prophylaxis **and** venous thromboembolic disease, **and** Hypercoagulation ,**and** anticoagulant treatment, **and** Antithrombotic Treatment, **and** thrombotic complications, **and** critically ill ICU patients

Para las bases de datos latindex, scielo.org redalyc, imbiomed, google académico los descriptores fueron combinados de la siguiente manera: Coronavirus 2019 **O** "COVID-19" **O** enfermedad Coronavirus 2019, **O** síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, **O** "síndrome respiratorio agudo severo SARS -CoV-2, **O** Infecciones por Coronavirus 2, **Y** tromboembolismo, **Y** enfermedad tromboembólica, **Y** complicaciones trombóticas, **Y** Coagulación sanguínea, **Y** profilaxis antitrombotica, **Y** tratamiento anticoagulante, **Y** pacientes críticos en UCI, **Y** anticoagulación terapéutica.

Selección de las fuentes de evidencia

El proceso se basó en revisión de títulos, resúmenes y sobre todo en una exploración exhaustiva de los textos completo de todos los artículos/documentos elegibles ya que información relevante sobre la profilaxis antitrombotica y el tratamiento trombolitico de los pacientes en estado crítico en UCI por COVID-19, se localizaba en el desarrollo de la temática al interior de los artículos/documentos y no necesariamente se reflejaba en el titulo o resumen

Para disminuir la variabilidad entre los 2 revisores encargados estos examinaron los mismos artículos/documentos de manera independiente y los desacuerdos sobre su selección y extracción de datos se resolvieron por consenso.

Proceso de elaboración de datos de Gráficos

Cada revisor extrajo de forma independiente los datos de cada artículo/documento; luego los discutieron, consensuaron, registraron y graficaron.

Se obtuvo datos sobre características de los artículos/ documentos según año, países, idioma y tipo de publicación o reporte, así como información sobre diseño de los estudios, autores y resultados respecto a la efectividad de la profilaxis antitrombótica vs el tratamiento trombolitico o anticoagulante en pacientes críticos con COVID-19.

Resultados

- Selección de fuentes de prueba

El proceso de identificación, filtrado, elegibilidad y selección de los artículos/documentos incluidos en la revisión se muestra en el Diagrama de flujo (Figura 1).

- Características de las fuentes de evidencia

El 58,6% (18) de los artículos/Documentos eran del año 2020 (Enero a diciembre) y el 41,3% del año 2021(01 Enero al 20 de abril 2021).

13,4% (4) estaban escritos en idioma español y 86,6%(26) en Ingles. Respecto a los países de procedencia 13,3(4) eran de china^{05,15,16,25}; 20,0% (6) de Italia^{18,3,20,1,21,11}; 3,4% (1) de Colombia²³; 6,8% (2) de Iran^{30,38}; 20,0% (6) de USA^{2,28,29,34,35,37}; 3,4%;(1) del Ecuador¹⁹ 3,4% (1) de Brasil²⁴; 6,8% (2)Suiza^{26,33},10,3% (3) de España^{17,27,31}; 3,4% (1)de Grecia³⁶ 6,8(2) Países bajos^{4,22}; 3,4(1) Francia.

Según el tipo de publicación o reporte el 46,6% (14) eran artículos de investigación^{4,5,11,15,18,22,24,25,26,29,30,32,34,35}; 6,6% (2) revisiones/consenso^{16,17}; 3,3% (1) guía de práctica clínica²,26,6% (8) revisiones^{3,23,27,31,35,36,37,38}, 3,3% (1) comentario²¹; 6,6% (2) recomendaciones^{28,33}, 6,6% (2) editoriales^{1,20}

- Síntesis de los resultados

La figura 2 ilustra el mapeo de los diseños de los estudios y sus autores y en los cuadros del 1 al 5 se muestran los resultados de la revisión respecto a la efectividad de la profilaxis antitrombótica vs el tratamiento trombolítico en pacientes críticos con covid-19.

Discusión.

Algunos de los estudios/documentos de esta revisión presentaron coincidencias y otras diferencias en cuanto a la aplicación de la profilaxis antitrombotica y tratamiento anticoagulantes en pacientes hospitalizados con COVID-19 críticamente enfermos especialmente en entornos UCI.

El Panel de directrices de tratamiento de COVID-19, los paneles de directrices de la Sociedad Americana de Hematología y el Colegio Americano de Chest²⁸ y algunos investigadores^{2,4,16,17,21} recomiendan tratar a todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, incluidos los pacientes en estado crítico ingresados en la UCI, con dosis profilácticas de anticoagulación. La OMS aboga por el uso de anticoagulantes en dosis bajas para prevenir la formación de coágulos en los vasos sanguíneos (trombosis)³³. El consenso de Hematología sobre el tratamiento de covid-19 del Ecuador¹⁹ plantea que ante pacientes con muchas limitaciones para documentar eventos de TEV, la sospecha clínica de los mismos será fundamental a la hora de iniciar enoxaparina a dosis anticoagulantes y que esta debe estar siempre basada en el cálculo de escores (SIC y CID Score) a fin de fundamentar mejor la decisión.

Algunos investigadores^{2,4,16,17,21-24} aconsejan el uso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) considerándolo un fármaco terapéutico potencial^{21,25}; en el estudio de Tang et al¹⁵ las complicaciones hemorrágicas fueron inusuales y por lo general leves, y sus autores plantean que no se sabe si dosis más altas hubieran sido mejores. Vlot et al²² sugieren la profilaxis para la trombosis con HBPM en dosis altas en pacientes con covid-19 de la UCI. . Canonico et al²¹ al señalan que entre los agentes anticoagulantes, la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y el fondaparinux podrían coadministrarse de forma segura con los fármacos experimentales COVID-19, ya que no existen interacciones probadas ni esperadas.

En consonancia con el acuerdo de la aplicación de tromboprofilaxis para pacientes críticamente enfermos por COVID-19, Kessler et al²⁶ se expresan a favor del uso de la tromboprofilaxis de mayor intensidad o mejorada; señalando que como resultado de su investigación ningún paciente presentó coagulación intravascular diseminada manifiesta o trombocitopenia inducida por heparina y que tampoco se produjo hemorragia mortal en ninguno de los 183 pacientes que recibieron tromboprofilaxis intensiva en su estudio.

Kummer et al³⁴ refieren que la tromboprofilaxis intensiva o mejorada parece ser efectiva para prevenir eventos tromboembólicos clínicamente significativos sin un mayor riesgo de hemorragia en pacientes en UCI. Vlot et al²² evaluaron la actividad anti Xa después de la profilaxis de la trombosis de HBPM en dosis altas (5700 UI) administradas dos veces por semana en pacientes con covid 19 en una unidad de cuidados intensivos observando un nivel máximo de anti Xa por encima del nivel de anti Xa de profilaxis antitrombótica recomendado de 0,1 a 0,3 UI / ml para pacientes de UCI. Estos investigadores señalaron que la actividad anti Xa estuvo dentro del rango objetivo del criterio de valoración farmacodinámico para los pacientes con covid-19.

Por otra parte, Salabei et al³⁷ sostienen que la anticoagulación profiláctica puede ser insuficiente en la mayoría de los pacientes con COVID-19 con SDRA, sugiriendo que pueden ser necesarias dosis terapéuticas. Pavoni et al¹¹ destacan la posible seguridad incluso de dosis altas de anticoagulante en estos pacientes donde el riesgo tromboembólico puede exceder el riesgo de hemorragia. Bertoli et al²⁴ reportaron que la enoxaparina terapéutica aplicada a los pacientes de su estudio ECA dio como resultado un mejor intercambio de gases con el tiempo, una disminución de los niveles de dímero D y una mayor proporción de liberación exitosa de la ventilación mecánica después de la insuficiencia respiratoria en pacientes con COVID-19 grave. En contraposición también existen investigaciones que no apoyan el uso rutinario de anticoagulación profiláctica de dosis intermedia en pacientes no seleccionados ingresados en la UCI con COVID-19; Sadeghipour et al³⁰ informaron que la anticoagulación profiláctica de dosis intermedia, en comparación con la de dosis estándar, aplicado a la muestra de su estudio, no resultó en una diferencia significativa en la presencia de una combinación de trombosis venosa o arterial, tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea, o mortalidad dentro de los 30 días al ingreso del paciente.

Así mismo, Al-Samkari et al²⁹ reportaron que sus hallazgos no apoyan el uso empírico temprano de la anticoagulación terapéutica en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 ya que los pacientes que recibieron anticoagulación terapéutica temprana tuvieron un riesgo de muerte similar al de los que no la recibieron. La investigación de Bikdeli et al³⁵ reportó que la anticoagulación profiláctica de dosis intermedia en comparación con la dosis estándar no redujo una combinación de muerte, tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o trombosis venosa o arterial a los 90 días de seguimiento.

Es probable que recomendar niveles más altos de anticoagulación en los pacientes más graves con COVID-19 no sea suficiente para prevenir completamente los eventos trombóticos³² pudiendo ocurrir complicaciones hemorrágicas con la profilaxis intensiva o mejorada³⁶.

Spyropoulos² advierte que los datos sobre la eficacia y seguridad del enfoque del uso de tromboprofilaxis intensiva son todavía limitados, mientras que Zhai, et al¹⁶ plantean que el uso de otros fármacos distintos de la heparina, debe realizarse con precaución en este complejo contexto clínicamente inestable. El aumento de la dosis de la profilaxis requiere una consideración cuidadosa basada en la relación riesgo /beneficio¹⁸. Es razonable considerar opciones ajustadas al riesgo para prevenir complicaciones tromboembólicas después de considerar cuidadosamente el riesgo de hemorragia concurrente.²⁰

El tratamiento de todos los SARS-CoV-2 con dosis profilácticas de HBPM, independientemente de la presentación clínica y en la base de los cambios de laboratorio que sugieren un estado de hipercoagulación, debe ser prudente hasta que se aclare la interacción entre la hipercoagulación y el SARS-CoV-2³. Aún no se ha aclarado si la tasa de fracasos de la tromboprofilaxis farmacológica es mayor en los pacientes COVID-19 críticos que en los pacientes críticos por otros procesos, por lo que debe ser prudente recomendar el uso de tromboprofilaxis a dosis intermedias o de anticoagulación terapéutica hasta disponer de los resultados de ensayos clínicos³¹. Se desconoce si la profilaxis de la trombosis en dosis altas puede prevenir la TEV o mejorar el resultado en los pacientes de la UCI con COVID-19 y no está claro cómo orientar su tratamiento; la dosificación óptima en pacientes con COVID-19 grave sigue siendo desconocida²²

Los ensayos aleatorios controlados (ECA) en desarrollo están estudiando la función de los anticoagulantes sistémicos en pacientes críticamente enfermos por COVID -19 ³⁸ (dosis terapéuticas intermedias a completas de heparina e inhibidores directos de la trombina), HNF inhalada, agentes fibrinolíticos (tenecteplasa y alteplasa), agentes antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel y dipiridamol) y nafamostat. La HNF y / o la HBPM son los regímenes antitrombóticos más comunes que se están investigando en los ensayos en curso en pacientes críticamente enfermos por Covid -19 ³⁸.

Otros ensayos buscan entre sus objetivos determinar el efecto de la anticoagulación terapéutica, con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF, nomograma de dosis alta), en comparación con la atención estándar en pacientes hospitalizados ingresados por COVID-19 con un dímero D elevado sobre el resultado combinado de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación con presión positiva no invasiva, ventilación mecánica invasiva o muerte hasta 28 días.⁴⁰

Conclusiones

La efectividad de la profilaxis antitrombotica y la terapia trombolitica aún no ha sido establecida con suficiente seguridad para pacientes críticamente enfermos por COVID-19. Los médicos enfrentan desafíos para seleccionar las estrategias sobre los agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores, que resulten más efectivos según las condiciones clínicas de los pacientes. Se sugiere un manejo cuidadoso basada en la relación riesgo / beneficio para prevenir complicaciones tromboembólicas después de considerar cuidadosamente el riesgo de hemorragias; mientras se esperan los resultados de los estudios ECA que están en desarrollo. No obstante queda claro que la aplicabilidad de estas estrategias de tratamientos siempre estará sujeta a las características clínicas individuales de cada caso y al criterio medico en función de la toma mejor decisión para el paciente.

Limitaciones

La inclusión solo de artículos/documentos en idioma en inglés y español, pudo introducir sesgo de publicación.

- Implicaciones de los resultados para la investigación

Existen lagunas en el conocimiento respecto a la óptima efectividad de la profilaxis antitrombóticas y terapéutica para pacientes con Covid-19 en entornos UCI; se han realizados estudios ECA cuyos resultados no han sido suficientes hasta ahora para dilucidar en forma contundente la función de los anticoagulantes sistémicos, las dosis óptimas, la duración y la seguridad de los fármacos para la anticoagulación profiláctica y terapéutica en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. Se requiere continuar diseñando y ejecutando más estudios de tipo ECA respecto a los agentes antitrombóticos antitrombóticos para todo el espectro de la gravedad del COVID-19.

- Financiamiento

Esta revisión fue autofinanciada.

- Limitaciones de responsabilidad y conflicto de interés

La responsabilidad de esta publicación es exclusiva de los autores y no existe conflicto de interés alguno.

Referencias

1. Ciavarella A, Peyvandi F, Martinelli I. Where do we stand with antithrombotic prophylaxis in patients with COVID-19? *Thromb Res.* 2020; 191: 29. doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.023](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.023)
2. Alex C Spyropoulos. 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(8):1859-1865. DOI: [10.1111/jth.14929](https://doi.org/10.1111/jth.14929)
3. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost.* 2020 Jun; 120(6):949-956. DOI: [10.1055/s-0040-1710317](https://doi.org/10.1055/s-0040-1710317)
4. Klok F.A, Kruip M.J.H.A, Van Der Meer N.J.M., Arbous M.S., D. Gommers, K.M. Kant, F.H.J. Kaptein, J. Van Paassen, M.A.M. Stals, M.V. Huisman, and H. Endemanf. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis *Thromb Res.* 2020 Jul; 191: 148–150. doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.041](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041)
5. Cui Songping, Chen Shuo, Li Xiunan, Shi Liu, and Feng Wang. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 (6): 10. Doi: [10.1111/jth.14830](https://doi.org/10.1111/jth.14830)
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 2020. 395(10229) DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1574-1581. DOI: [10.1001/jama.2020.5394](https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394)
8. Chi G, Lee JJ, Jamil A, et al. Venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19 undergoing thromboprophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020; 9(8):E2489. DOI: [10.3390/jcm9082489](https://doi.org/10.3390/jcm9082489)
9. Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;1–8. Online ahead of print:1-8 DOI: [10.1007/s11239-020-02235-z](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02235-z)

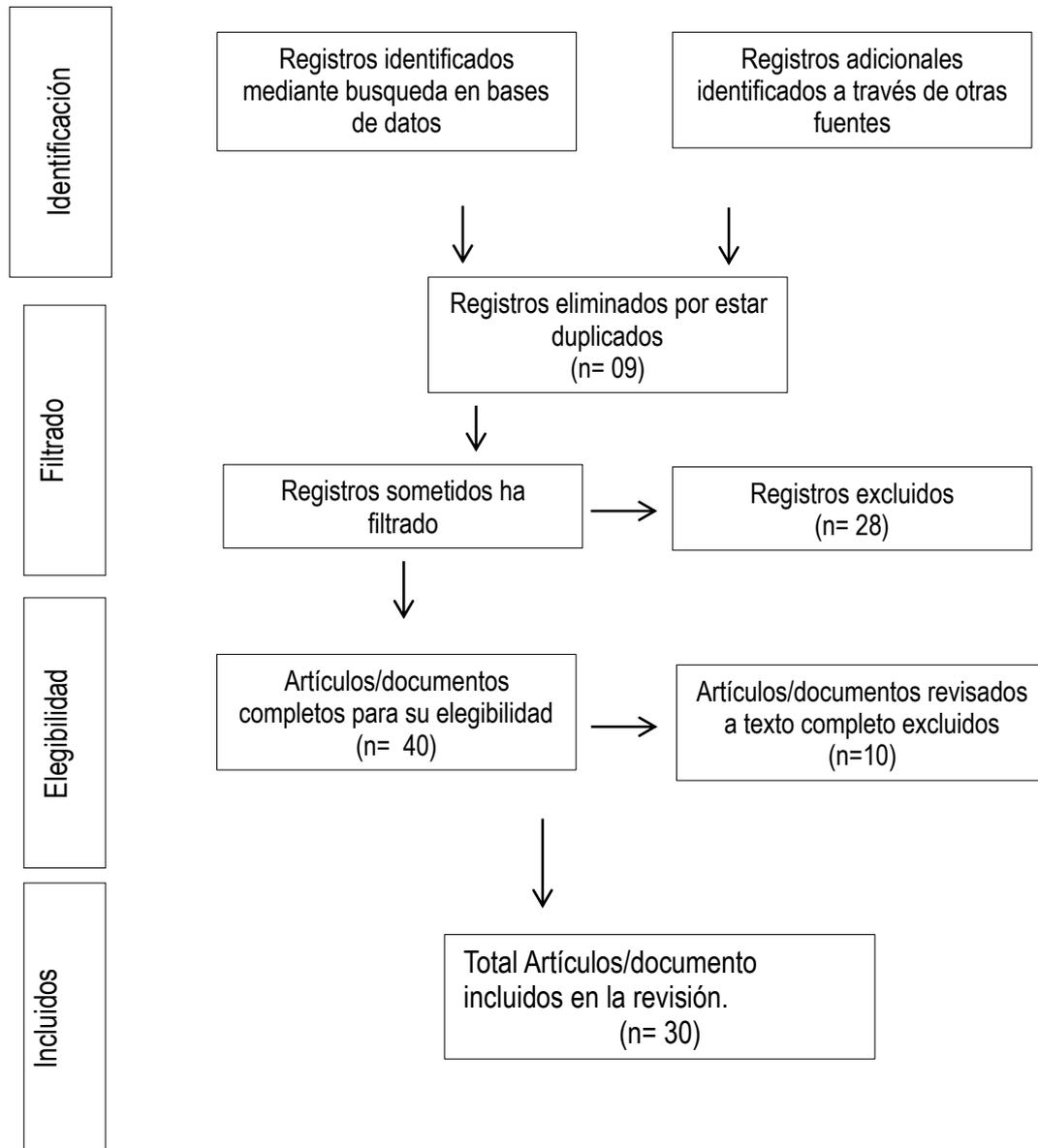
10. Obi Andrea T, Barnes Geoffrey D., MScbLena M, Napolitano Peter K, Henke Thomas, W.Wakefield. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021. 9(1): 23-35.<https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.08.030>.
11. Pavoni Vittorio Giancesello Lara, Pazzi Maddalena, Stera Caterina, Meconi Tommaso, Covani Frigieri Francesca. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill COVID-19 patients treated with higher than standard low molecular weight heparin doses and aspirin: A call to action. *Thromb Res* 2020; 196: 313-317.DOI: [10.1016/j.thromres.2020.09.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.013)
12. Paranjpe I, Fuster V, Lala A et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76:122-4. [10.1016/j.jacc.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001)
13. Peters MD. In no uncertain terms: the importance of a defined objective in scoping reviews. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2016;14(2):1-4
14. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018; 169:467-473. DOI: [10.7326/M18-0850](https://doi.org/10.7326/M18-0850)
15. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-1099.doi [10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817)
16. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziakas G, Zhang Z, Wan J, Liu P, Elalamy I, Wang C. Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost*. 2020 Jun;120(6):937-948. DOI: [10.1055/s-0040-1710019](https://doi.org/10.1055/s-0040-1710019)
17. San Norberto EM, Alonso N, Arroyo A, de Haro J, Frías M, Romera A, Solanich T, Marti X, Rial R. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV. *Angiología* 2020; 72(4):186-197. DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00152>
18. Mauro Panigada Nicola Bottino , Paola Tagliabue , Giacomo Grasselli , Cristina Novembrino , Veena Chantarangkul , Antonio Pesenti , Flora Peyvandi , Armando Tripodi Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis *J Thromb Haemost*.2020 ;18(7):1738-1742. [10.1111/jth.14850](https://doi.org/10.1111/jth.14850)
19. Consenso de recomendaciones de hematología sobre el tratamiento de covid-19 Mtt2-PRT-. 0022. Ecuador. Año 2020. Disponible en <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/07/2.0-Consenso-de-recomendaciones-de-Hematolog%C3%ADa-sobre-el-tratamiento-de-COVID-19-1.pdf>
20. Coppola Antonio, Lombardi Maria, Tassoni Maria I, Carolla Gaetano, Tala Maurizio, Morandini Rossella, Paoletti Oriana y Testa Sophie. COVID-19, thromboembolic risk and thromboprophylaxis: learning lessons from the bedside, awaiting evidence *Blood Transfus*. 2020 May; 18(3): 226-229. doi: [10.2450/2020.0113-20](https://doi.org/10.2450/2020.0113-20)
21. Canonico ME, Siciliano R, Scudiero F, Sanna GD, Parodi G. The tug-of-war between coagulopathy and anticoagulant agents in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 Jul 1;6(4):262-264. Doi: [10.1093/ehjcvp/pvaa048](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa048)

22. Vlot E.A., Van den Dool E.J, Hackeng C.M, Sohne M., Noordzi P.G. j, E.P.A. Van Dongen. Anti Xa activity after high dose LMWH thrombosis prophylaxis in covid 19 patients at the Intensive Care Unit. *Thrombosis Research*, 2020. 196: 1-3. DOI: [10.1016 / j.thromres.2020.07.035](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.035)
23. Abuabara-Franco E, Serpa-Díaz D, Leal-Martínez V, Pájaro-Galvis N, Correa-Guerrero J, Rico- Fontalvo J, et al. Anticoagulación en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19. *Salud UIS*. 2020; 52(4).
24. Bertoldi Lemos Anna, Alexandre do Espírito Santo Douglas , Cabetti Salvetti Maísa , Noffs Gilio Renato , Barbosa Agra Lucas , Pazin-Filho Antonio, Henrique Miranda Carlos. Brasil. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID) *Thromb Res* 2020 Dec;196: 359-366. DOI: [10.1016 / j.thromres.2020.09.026](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026)
25. Chen Shi, Cong Wang, Hanxiang Wang ,Chao Yang ,Fei Cai ,Fang Zeng ,Fang Cheng ,Yihui Liu, Taotao Zhou, Bin Deng, Israel Vlodavsky ,Jin-Ping Li, Yu Zhang. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin Transl Sci* 2020.13(6):1087-1095. <https://doi.org/10.1111/cts.12880>.
26. Kessler Chiara, Stricker H, Demundo D, Elzi L, Monotti R, Bianchi G, Llamas M, Spinedi L, Rossi D, Chiesa AF, Pagnamenta A, Conti M, Casso G, Stoira E, Valenti E, Colucci G, Stussi G, Gerber B, Previsdomini M. Bleeding prevalence in COVID-19 patients receiving intensive antithrombotic prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Nov;50(4):833-836. doi: DOI: [10.1007 / s11239-020-02244-y](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02244-y)
27. Nadal Llover Mariona and Cols Jiménez Montse . Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC*. 2021. 28(1): 40–56. Doi: [10.1016/j.fmc.2020.10.005](https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.10.005)
28. National Institutes of Health. EE.UU. disponible en <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy/>. Última actualización: 11 de febrero de 2021.
29. Al-Samkari H, Gupta S, Leaf RK, Wang W, Rosovsky RP, Brenner SK, Hayek SS, et al. Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 26:20-6739. DOI: [10.7326/M20-6739](https://doi.org/10.7326/M20-6739)
30. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, Sezavar SH et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 18:e214152. DOI: [10.1001/jama.2021.4152](https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152)
31. Raquel López-Reyes, Grace Osculloa,, David Jiménez, Irene Cano y Alberto García-Ortega. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57(S1):55–64. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.033>
32. Helms, J., Severac, F., Merdji, H. et al. Higher anticoagulation targets and risk of thrombotic events in severe COVID-19 patients: bi-center cohort study. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57(S1):55–64. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00809-5>

33. Organización Mundial de la Salud. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica- Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-follow-up-care-low-dose-anticoagulants-for-covid-19-patients>
34. Kummer R.L., Considine K.A, Rankin, M.A, Hubbard L.M., Lam T.S., Thornton L. T, Lindsay., A.R., A.S. Ahiskali, J.W. Leatherman. Enhanced thromboprophylaxis in critically ill patients with COVID-19 infection, Thrombosis- 2021. (3).100048. <https://doi.org/10.1016/j.tru.2021.100048>.
35. Bikdeli Behnood, Azita H Talasaz , Farid Rashidi , Hooman Bakhshandeh, Farnaz Rafiee, Samira Matin, Elahe Baghizadeh , Parisa Rezaeifar 6, Sepehr Jamalkhani Intermediate Dose vs. Standard Dose Prophylactic Anticoagulation in ICU-Admitted COVID-19 Patients: Ninety-Day Results from the INSPIRATION Trial. Thromb Haemost. 2021. DOI: [10.1055 / a-1485-2372](https://doi.org/10.1055/a-1485-2372)
36. Manolis Antonis S, Manolis Theodora A. , Manolis Antonis A , Papatheou Despoina and Melita Helen. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021 Jan; 26(1): 12–24. doi: [10.1177/1074248420958973](https://doi.org/10.1177/1074248420958973)
37. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. Heart Lung. 2021 Mar-Apr;50(2):357-360. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004>
38. Azita H. Talasaz, Parham Sadeghipour, Hessam Kakavand, Maryam Aghakouchakzadeh, Elaheh Kordzadeh-Kermani, Benjamin W. Van Tassell, Azin Gheymani, et al. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology, 2021 77(15): 1903-1921. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.035>
39. Mohammad A M Ali , Sarah A Spinler. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends Cardiovasc Med. 2021 Apr;31(3):143-160. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004>
40. Sholzberg, M., Tang, G.H., Negri, E. et al. Coagulopathy of hospitalised COVID-19: A Pragmatic Randomised Controlled Trial of Therapeutic Anticoagulation versus Standard Care as a Rapid Response to the COVID-19 Pandemic (RAPID COVID COAG – RAPID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2021 22, 202 <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05076-0>

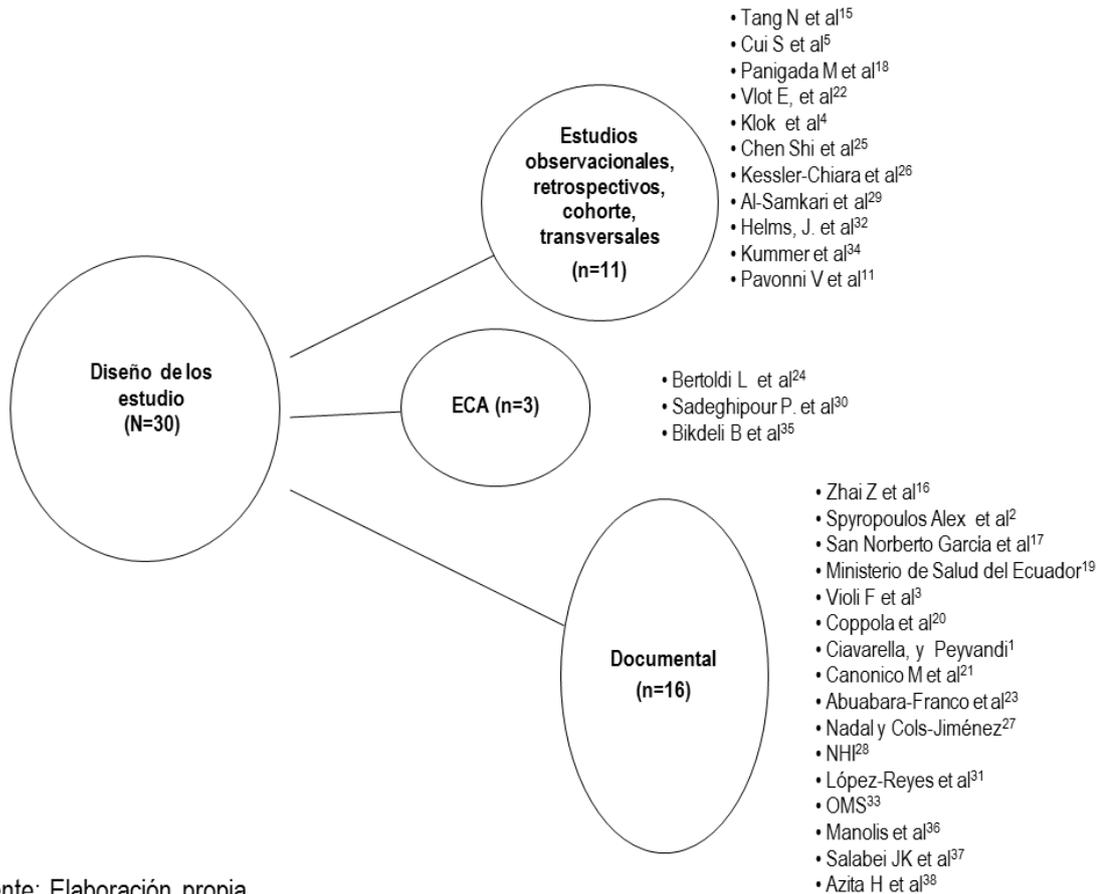
Anexos

Figura 1. Diagrama de flujo de la Revisión (PRISMA)



Fuente: Elaboración Propia.

Figura 2. Mapeo de los artículos/documentos de la revisión según diseño de los estudios y autores. 01 de enero de 2020 al 20 Abril de 2021 (n = 30)



Fuente: Elaboración propia

Cuadro 1. Mapeo de los resultados de la revisión según artículos /Documentos, del 01 de enero de 2020 al 20 Abril de 2021 (n = 30)

Autor	Profilaxis antitrombótica	Tratamiento Trombolítico
1. Tang N et al ¹⁵	De 449 pacientes graves, 99 recibieron heparina de bajo peso molecular durante 7 días o más. No se encontraron diferencias en la mortalidad a los 28 días entre usuarios y no usuarios de heparina (30,3% Vs el 29,7%, p = 0,910). Pero la mortalidad a 28 días de los usuarios de heparina fue menor que los no usuarios en pacientes con puntuación SIC ≥ 4 (40,0% frente a 64,2%, p = 0,029) o dímero D > 6 veces el límite superior de normalidad (32,8% frente a 52,4%, p = 0,017)	
2. Zhai Z, et al ¹⁶	En pacientes con COVID-19 críticamente enfermos con alto riesgo de hemorragia o con hemorragia activa que contraindica temporalmente la trombo profilaxis farmacológica, se recomienda uso de compresión neumática intermitente (IPC) para la prevención de la TEV, durante todo el periodo de ingreso en la UCI o hasta que se eliminen los factores de riesgo de hemorragia importantes. Para pacientes con COVID-19 grave y críticamente enfermos con bajo riesgo de hemorragia, se recomienda inyección SC de heparina de bajo peso molecular (HBPM) como tratamiento preventivo de primera línea	En caso de trombocitopenia con sospecha de TIH, se recomienda utilizar anticoagulantes distintos de la heparina, como danaparoid, argatroban o bivalirudina, en lugar de fondaparinux o rivaroxaban., teniendo en cuenta las comorbilidades, fragilidad del paciente y posibles interacciones
3. Spyropoulos Alex et al ²	Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 deben ser considerados para trombo profilaxis con HNF o HBPM a menos que existan contraindicaciones absolutas. Se debe utilizar dosis profilácticas de UFH o LMWH después de una evaluación cuidadosa del riesgo de hemorragia. La HBPM de dosis intermedia se puede considerar en pacientes de alto riesgo. Para los pacientes en los que la terapia anticoagulante está contraindicada, se debe utilizar trombo profilaxis mecánica, con dispositivos de compresión neumática intermitente	Se recomienda el uso de anticoagulantes en dosis terapéuticas para los pacientes hospitalizados con COVID-19 críticamente enfermos, especialmente en entornos de UCI
4. Cui S et al ⁵	Después de recibir tratamiento anticoagulante, el nivel de dímero D disminuyó gradualmente en los pacientes, lo que significa que este no solo puede predecir la trombosis sino también monitorear la efectividad de los anticoagulantes	
5. San Norberto et al ¹⁷	Todos los pacientes con enfermedad por COVID-19 hospitalizados, tengan o no factores de riesgo protrombótico asociados, deben recibir profilaxis antitrombótica si no existe contraindicación. Los fármacos de elección para la profilaxis antitrombótica en pacientes COVID-19 asociado a alto riesgo de trombosis son las HBPM o el fondaparinux	Ante el diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en paciente hospitalizado con COVID-19 debe iniciarse tratamiento anticoagulante con HBPM a dosis terapéuticas. En pacientes con alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, emplear fondaparinux. En pacientes con tratamiento anticoagulante previo con infección por COVID-19 se recomienda suspender y pautar a HBPM a dosis terapéuticas.
6. Panigada et al ¹⁸	La hipercoagulabilidad además del hallazgo clínico de embolia pulmonar y / o trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores observadas en algunos de los pacientes con COVID-19 respaldan la profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular o no fraccionada	Los signos de hipercoagulabilidad observados en este estudio apoyan el uso de fármacos antitrombóticos en pacientes con COVID-19 para mitigar el desequilibrio procoagulante y posiblemente el TEV (trombosis venosa profunda de los miembros inferiores o embolia pulmonar)
7.19. Consenso de Recomendaciones de la Sociedad de Hematología de Ecuador. 2020. ¹⁹	Pacientes con criterios de ingreso a hospitalización o unidades de cuidados intensivos deberá iniciarse anticoagulación a dosis profilácticas con heparina de bajo peso molecular independientemente del D-dímero. Si no se dispone de HBPM se puede utilizar heparina no fraccionada como trombo profilaxis farmacológica. En caso de alergia a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina se deberá usar fondaparinux	
8. Violi F et al ³	El tratamiento de todos los SARS-CoV-2 con dosis profilácticas de HBPM, independientemente de la presentación clínica y en base a los cambios de laboratorio que sugieren un estado de hipercoagulación, debe ser prudente hasta que se aclare la interacción entre la hipercoagulación y el SARS-CoV-2	
9. Coppola et al ²⁰	La trombo profilaxis mecánica (calcetines elásticas y compresión neumática intermitente) puede utilizarse en pacientes con mayor riesgo y debe considerarse si la profilaxis farmacológica está contraindicada.	En pacientes en UCI, se sugiere HBPM a dosis intermedias (70 UI / kg BID o UFH que alcancen una relación APTT de aproximadamente 2,0 o anti-Xa = 0,5 UI / ml, considerando el riesgo de hemorragia concurrente. En pacientes con insuficiencia renal se sugiere monitorizar la actividad anti-Xa, manteniendo el rango profiláctico superior (anti-Xa = 0,4-0,5 UI / ml). Como alternativa, se podría utilizar UFH con los mismos niveles de anti-Xa o una proporción de tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) de aproximadamente 1,5-2,0. El fondaparinux se puede utilizar en dosis estándar (2,5 mg OD si el aclaramiento de creatinina es > 50 ml / min; a dosis más bajas (1,5 mg OD en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 20 y 50 ml / min
10. Ciavarella et al ¹		Para la atención de pacientes de UCI con COVID-19, se sugiere que ante la sospecha de embolia pulmonar administrar dosis de heparina adecuadas. Si el diagnóstico se retrasa, considere posibilidad de regímenes de heparina subterapéuticos o terapéuticos en pacientes con bajo riesgo de hemorragia

Cuadro 2. Mapeo de los resultados de la revisión según artículos /Documentos, del 01 de enero de 2020 al 20 Abril de 2021 (n = 30)

Autor	Profilaxis antitrombótica	Tratamiento Trombolítico
11. Canonico M et al ²¹		Entre los agentes anticoagulantes, la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y el fondaparinux podrían co-administrarse de forma segura con los fármacos experimentales COVID-19, ya que no existen interacciones probadas ni esperadas.
12. Vlot E, et al ²²	La profilaxis para trombosis con HBPM en dosis altas en pacientes con covid-19 en UCI dio como resultado un nivel máximo de anti Xa por encima del nivel de anti Xa de profilaxis antitrombótica recomendado de 0,1 a 0,3 UI / ml . Los datos presentados contribuyen a la comprensión de las concentraciones de anti Xa con la profilaxis de trombosis de dosis alta elegida de 5700 UI de HBPM BID y podrían ser útiles en la búsqueda de profilaxis y tratamiento óptimos de la TEV en pacientes con covid-19 en UCI. La actividad anti Xa estuvo dentro del rango objetivo del criterio de valoración farmacodinámico para pacientes con covid-19, pero las pruebas viscoelásticas aún demostraron un patrón procoagulante.	
13. Abuabara-Franco et al ²³	A todo paciente hospitalizado en sala general y unidad de cuidados intensivos, en ausencia de complicaciones tromboembólicas y contraindicaciones para la terapia, se recomienda la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada y el fondaparinux. Existe preferencia sobre la heparina de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada frente al fondaparinux, sobre todo en el paciente crítico.	
14 Bertoldi Lemos et al ²⁴	El grupo de anticoagulantes profilácticos no mostró diferencias estadísticamente significativas en el cociente PaO2 / FIO2 a lo largo del tiempo (184 [IC 95% 146-222] al inicio; 168 [IC 95% 142-195] después de 7 días; y 195 [IC 95% 128 -262] después de 14 días), p = 0,487. Los días sin ventilador fueron mayores en el grupo de enoxaparina terapéutica (15 días en comparación con el grupo de anticoagulación profiláctica (0 días)	Aumento estadísticamente significativo a lo largo del tiempo en la relación PaO2 / FIO2 entre pacientes del grupo de enoxaparina terapéutica (163 [IC 95% 133-193] al inicio; 209 [IC 95% 171-247] después de 7 días; y 261 [IC 95% 230-293] después de 14 días), p = 0,0004. También mostraron una mayor proporción de liberación exitosa de la ventilación mecánica (razón de riesgo: 4.0 [IC 95% 1.035-15.053]), p = 0.031 durante el seguimiento de 28 días.
15. Klok et al ⁴	Hubo alta incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticamente enfermos con neumonía COVID-19 por lo que se aconseja aplicar la profilaxis farmacológica de la trombosis en todos los pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI, generando discusión sobre la dosis profiláctica óptima de heparina (de bajo peso molecular)	
16. Chen Shi et al ²⁵	Los cambios en los niveles de dímero D y productos de degradación del fibrinógeno en el grupo de HBPM antes y después del tratamiento fueron significativamente diferentes de los del grupo de control (p = 0,035). Los niveles de IL-6 se redujeron significativamente después del tratamiento con HBPM (p = 0,006), lo que indica que, la HBPM puede ejercer un efecto antiinflamatorio y atenuar en parte la "tormenta de citocinas" inducida por el virus. Los autores apoyan el uso de HBPM como fármaco terapéutico potencial para el tratamiento de COVID - 19.	
17. Kessler Chiara et al ²⁶	Esquema intensivo de tromboprofilaxis: pacientes con COVID-19 con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml / min / 1,73 m ² recibió enoxaparina subcutánea dos veces al día (BID) a una dosis de 40 mg (<80 kg) o 60 mg (≥ 80 kg) durante un mínimo de 14 días (nivel de dosis 1). Se analizó el aumento de la dosis a 60 mg BID (<80 kg) o 80 mg BID (≥ 80 kg) si los niveles de dímero D aumentaban durante el seguimiento > 2,0 mg / l, independientemente de la presencia de complicaciones tromboembólicas (nivel de dosis 2). Los pacientes con COVID-19 con una TFGe <30 ml / min / 1,73 m ² recibieron UFH via SC a dosis de 5000 UI TID en sala o UFH continua en la UCI con un objetivo actividad anti-Xa de 0,3-0,5 U / ml. Ningún paciente presentó coagulación intravascular diseminada manifiesta o trombocitopenia inducida por heparina. No se produjo hemorragia mortal en ninguno de los 183 pacientes que recibieron tromboprofilaxis intensiva	
18. Pavoni et al ¹¹	Al ingreso en UCI, 22 (52,3%) pacientes recibieron anticoagulación con dosis intermedia (Grupo 1) y 20 (47,6%) pacientes recibieron una dosis terapéutica (Grupo 2). La puntuación SOFA fue más alta en los pacientes del Grupo 2 que en los del Grupo 1 (5,5 \pm 1,1 frente a 4,1 \pm 0,6, p = 0,02). Más pacientes del Grupo 2 fueron sometidos a ventilación mecánica que del Grupo 1 (90% vs 22,7%, p = 0,001).	Los pacientes del Grupo 2 presentaron una mayor incidencia de TEV que el Grupo 1 (65% vs 13,6%, p = 0,001). La incidencia global de eventos tromboembólicos venosos (trombosis periférica, TVP y EP) fue de 38%; y fue estadísticamente significativa mayor en los pacientes del Grupo 2 que el Grupo 1. A pesar del uso de anticoagulación terapéutica, no se presentaron eventos hemorrágicos importantes ni signos de SIC.
19. Nadal y Cols Jiménez ²⁷	La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia recomienda realizar profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) de forma precoz en pacientes con covid-19 ingresados siempre que no haya contraindicación; emplear HBPM en dosis profiláctica baja en todos los pacientes sin factores de mayor riesgo antitrombótico, HBPM en dosis profiláctica intermedia en pacientes con factores de mayor riesgo trombotico.	Recomiendan usar HBPM en dosis terapéuticas en pacientes con enfermedad tromboembólica en pacientes con covid-19
20. National Institutes of Health ²⁸	El Panel de directrices de tratamiento de COVID-19 de la Sociedad Americana de Hematología y el Colegio Americano de Chest recomiendan tratar a todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, incluidos los pacientes en estado crítico, con dosis profilácticas de anticoagulación	

Cuadro 3. Mapeo de los resultados de la revisión según artículos /Documentos, del 01 de enero de 2020 al 20 Abril de 2021 (n = 30)

21. Al-Samkari et al ²⁹	Todos los centros participantes informaron que administraban rutinariamente, dosis profilácticas estándar de anticoagulación (enoxaparina, 40 mg por vía subcutánea una vez al día o equivalente, heparina no fraccionada, 5000 unidades por vía subcutánea de 2 a 3 veces al día, con o sin ajuste de dosis en función del peso) para los pacientes críticamente enfermos con COVID-19.	43,6% de los pacientes de este estudio que recibieron anticoagulación terapéutica dentro de los 14 días posteriores al ingreso en la UCI. La mayoría recibió heparina no fraccionada (62,6%) o heparina de bajo peso molecular (34,4%). Los pacientes que recibieron anticoagulación terapéutica temprana tuvieron un riesgo de muerte similar al de los que no la recibieron (índice de riesgo, 1,12 [IC del 95%, 0,92 a 1,35]).
22. Sadeghipour P. et al ³⁰	Entre los pacientes ingresados en UCI con COVID-19, la anticoagulación profiláctica a dosis intermedia, en comparación con anticoagulación profiláctica a dosis estándar, no resultó en diferencia significativa en el resultado de combinación de trombosis venosa o arterial, tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea, o mortalidad en 30 días.	
23. Lopez-Reyes et al ³¹	Los diferentes documentos de consenso publicados proponen el uso temprano de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como primera opción para la tromboprofilaxis, en ausencia de contraindicaciones, en todo paciente que precise ingreso hospitalario por COVID-19, con especial énfasis en los casos que necesiten ingreso en UCI	
24. Helms, J. et al ³²	Las dosis de heparina fueron significativamente más altas en el grupo terapéutico que en el grupo profiláctico durante la estancia en la UCI (p <0,05 para todas las comparaciones). 57 pacientes (31,8%) desarrollaron al menos un evento trombotico clínicamente relevante durante su estancia en UCI, que fueron menos frecuentes en el grupo terapéutico (OR ajustado a 0,38 [0,14-0,94], p = 0,04). Las ocurrencias de EP y trombosis venosa profunda fueron significativamente más altas en el grupo profiláctico (20,4% y 9,3%, respectivamente) que en el grupo terapéutico (4,2% y 1,4%, respectivamente)	
25. OMS ³³	Para los pacientes hospitalizados, la OMS aboga por el uso de anticoagulantes en dosis bajas para prevenir la formación de coágulos en los vasos sanguíneos (trombosis).	
26. Kummer et al ³⁴	La tromboprofilaxis mejorada son dosis de anticoagulante más altas que la profilaxis estándar pero menos que la anticoagulación terapéutica. Se usó enoxaparina cuando el aclaramiento de creatinina era inferior a 30 ml / min, en cuyo caso el paciente recibió heparina no fraccionada. Para pacientes con nivel de dímero D <2500 ng / ml (10 x límite superior de la normalidad), se dosificó enoxaparina o heparina no fraccionada en función del IMC. Si el dímero D era > 2500 ng / ml, los pacientes recibieron enoxaparina basada en el peso (0,5 mg / kg BID) o una infusión de heparina dirigida a un objetivo anti-Xa subterapéutico de 0,3 a 0,5 UI / ml. De 120 pacientes tratados con protocolo de tromboprofilaxis mejorado, 6 (5%) experimentaron tromboembolismo., y 4 hemorragia importante mientras recibían anticoagulación terapéutica.	
27. Bikdeli Behnoo et al ³⁵	En general, hubo 7 (2,5%) episodios hemorrágicos graves en el grupo de dosis intermedia (incluidos 3 episodios mortales) y 4 (1,4%) episodios hemorrágicos graves en el grupo de dosis estándar (ninguno mortal) (HR: 1,82, 95% CI: 0,53-6,24, P = 0,33). La anticoagulación profiláctica de dosis intermedia en comparación con la dosis estándar no redujo una combinación de muerte, tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o trombosis venosa o arterial a los 90 días de seguimiento.	
28. Manolis Antonis et al ³⁶	Entre los agentes antitrombóticos propuestos como posibles terapias para prevenir la trombosis asociada a COVID-19, se incluyen heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF), agentes antiplaquetarios, inhibidores de FXII, fármacos trombolíticos. Se ha sugerido una terapia antitrombótica intensificada.	
29. Salabei JK et al ³⁷	Las guías actuales apoyan la anticoagulación de pacientes con COVID-19 en estado crítico y han sido establecidas por sociedades líderes, como la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH), la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) y el Colegio Estadounidense de Cardiología las cuales recomiendan dosis profiláctica de HBPM para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 en ausencia de sangrado activo excepto cuando el recuento de plaquetas es <25 x 10 ⁹ /L o los niveles de fibrinógeno sean <0,5 g / L. El TP anormal o el PTT no es contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica, y cuando este contraindicada, se debe utilizar la tromboprofilaxis mecánica.	
30. Azita H et al ³⁸	Existen ECA en curso que evalúan la función de los agentes antitrombóticos en pacientes críticamente enfermos con COVID-19, de los cuales algunos incluyeron poblaciones mixtas de UCI y no UCI y otros ECA solo incluyeron pacientes de UCI. El tamaño de la muestra de estos estudios varía de 15 a 20.000 pacientes. Estos ensayos están estudiando la función de los anticoagulantes sistémicos (dosis terapéuticas intermedias a completas de heparina e inhibidores directos de la trombina), HNF inhalada, agentes fibrinolíticos (tenecteplasa y alteplasa), agentes antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel y dipyridamol) y nafamostat. La HNF y / o la HBPM (19 estudios) son los regímenes antitrombóticos más comunes que se están investigando en los ensayos en curso en pacientes críticamente enfermos	

Cuadro 1. Mapeo de los resultados de la revisión según artículos /Documentos, del 01 de enero de 2020 al 20 Abril de 2021 (n = 3)

Autor	Profilaxis antitrombótica Vs Tratamiento Trombolítico
1. Tang N et al ¹⁵	<p>Profilaxis antitrombótica: De los 449 pacientes graves, 99 recibieron heparina de bajo peso molecular durante 7 días o más. No se encontraron diferencias en la mortalidad a los 28 días entre los usuarios y no usuarios de heparina (30,3% Vs el 29,7%, p = 0,910). Pero la mortalidad a 28 días de los usuarios de heparina fue menor que la de los no usuarios en pacientes con puntuación SIC ≥ 4 (40,0% frente a 64,2%, p = 0,029) o dímero D > 6 veces el límite superior de la normalidad (32,8% frente a 52,4%, p = 0,017)</p>
2. Zhai Z, et al ¹⁶	<p>Profilaxis antitrombótica: En pacientes con COVID-19 grave o críticamente enfermos con alto riesgo de hemorragia o con hemorragia activa que contraindica temporalmente la tromboprofilaxis farmacológica, se recomienda el uso de compresión neumática intermitente (IPC) para la prevención de la TEV y debe realizarse durante todo el periodo de ingreso en la UCI o hasta que se eliminen los factores de riesgo de hemorragia importantes. Para los pacientes con COVID-19 grave y críticamente enfermos con bajo riesgo de hemorragia, se recomienda la inyección subcutánea de heparina de bajo peso molecular (HBPM) como tratamiento de primera línea para la prevención</p> <p>Tratamiento trombolítico: En caso de trombocitopenia con sospecha de TIH, se recomienda utilizar anticoagulantes distintos de la heparina, como danaparoid, argatroban o bivalirudina, en lugar de fondaparinux o rivaroxaban. Sin embargo teniendo en cuenta todas las comorbilidades, la fragilidad del paciente y las posibles interacciones fármaco-fármaco..</p>
3. Spyropoulos Alex et al ²	<p>Profilaxis antitrombótica Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 deben ser considerados para tromboprofilaxis con HNF o HBPM a menos que existan contraindicaciones absolutas. Se debe utilizar la tromboprofilaxis de rutina con dosis profilácticas de UFH o LMWH después de una evaluación cuidadosa del riesgo de hemorragia. La HBPM de dosis intermedia también se puede considerar en pacientes de alto riesgo. Para los pacientes en los que la terapia anticoagulante está contraindicada, se debe utilizar tromboprofilaxis mecánica, preferiblemente con dispositivos de compresión neumática intermitent</p> <p>Tratamiento trombolítico: Se recomienda el uso de anticoagulantes en dosis terapéuticas para los pacientes hospitalizados con COVID-19 críticamente enfermos, especialmente en entornos de UCI.</p>
4. Cui S et al ³	<p>Profilaxis antitrombótica: Después de recibir tratamiento anticoagulante, el nivel de dímero D disminuyó gradualmente en los pacientes, lo que significa que este no solo puede predecir la trombosis sino también monitorear la efectividad de los anticoagulantes.</p>
5. San Norberto et al ¹⁷	<p>Profilaxis antitrombótica: Todos los pacientes con enfermedad por COVID-19 hospitalizados, tengan o no factores de riesgo protrombótico asociados, deben recibir profilaxis antitrombótica si no existe contraindicación. Los fármacos de elección para la profilaxis antitrombótica en pacientes COVID-19 asociado a alto riesgo de trombosis son las HBPM o el fondaparinux</p> <p>Tratamiento trombolítico: Ante el diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en paciente hospitalizado con COVID-19 debe iniciarse el tratamiento anticoagulante con HBPM a dosis terapéuticas. En pacientes con alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, emplear fondaparinux. En pacientes con tratamiento anticoagulante previo con infección por COVID-19 se recomienda suspender y pautar a HBPM a dosis terapéuticas.</p>
6. Panigada M et al ¹⁸	<p>Profilaxis antitrombótica: La hipercoagulabilidad además del hallazgo clínico de embolia pulmonar y / o trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores observadas en algunos de los pacientes con COVID-19 respaldan la profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular o no fraccionada.</p> <p>Tratamiento trombolítico: Los signos de hipercoagulabilidad observados en este estudio apoyarían el uso de fármacos antitrombóticos en pacientes con COVID - 19 para mitigar el desequilibrio procoagulante y posiblemente el tromboembolismo venoso (ya sea trombosis venosa profunda de los miembros inferiores o embolia pulmonar)</p>

Cuadro 2. Mapeo de los resultados de la revisión según artículos /Documentos, del 01 de enero de 2020 al 20 Abril de 2021 (n = 30)

Autor	Profilaxis antitrombótica Vs Tratamiento Trombolítico
7. Consenso recomendaciones de hematología sobre el tratamiento de covid-1. Ecuador. 2020. ¹⁹	<p>Profilaxis antitrombótica Pacientes con criterios de ingreso a hospitalización o unidades de cuidados intensivos deberá iniciarse anticoagulación a dosis profilácticas con heparina de bajo peso molecular independientemente del D-dímero. Si no se dispone de HBPM se puede utilizar heparina no fraccionada como tromboprofilaxis farmacológica. En caso de alergia a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina se deberá usar fondaparinux</p>
8 Violi F et al ³	<p>Profilaxis antitrombótica El tratamiento de todos los SARS-CoV-2 con dosis profilácticas de HBPM, independientemente de la presentación clínica y en la base de los cambios de laboratorio que sugieren un estado de hipercoagulación, debe ser prudente hasta que se aclare la interacción entre la hipercoagulación y el SARS-CoV-2</p>
9. Coppola et al ²⁰	<p>Profilaxis antitrombótica: La tromboprofilaxis mecánica (calcetines elásticos y compresión neumática intermitente) puede utilizarse en pacientes con mayor riesgo y debe considerarse si la profilaxis farmacológica está contraindicada.</p> <p>Tratamiento trombolítico: En pacientes en UCI, se sugiere HBPM a dosis intermedias (70 UI / kg dos veces al día) o UFH que alcancen una relación APTT de aproximadamente 2,0 o anti-Xa = 0,5 UI / ml, considerando el riesgo de hemorragia concurrente. En pacientes con insuficiencia renal se sugiere monitorizar la actividad anti-Xa, manteniendo el rango profiláctico superior (anti-Xa = 0,4-0,5 UI / ml). Como alternativa, se podría utilizar UFH con los mismos niveles de anti-Xa o una proporción de tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) de aproximadamente 1,5-2,0. El fondaparinux se puede utilizar en dosis estándar (2,5 mg al día) si el aclaramiento de creatinina es > 50 ml / min; a dosis más bajas (1,5 mg al día) en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 20 y 50 ml / min</p>
10. Ciavarella et al ¹	<p>Tratamiento trombolítico Para la atención de los pacientes de UCI con COVID-19, se sugiere que ante la sospecha de embolia pulmonar se debe administrar las dosis de heparina adecuadas. Si el diagnóstico se retrasa, considere la posibilidad de regímenes de heparina subterapéuticos o terapéuticos en pacientes con bajo riesgo de hemorragia</p>
11. Canonico M et al ²¹	<p>Tratamiento trombolítico Entre los agentes anticoagulantes, la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y el fondaparinux podrían co-administrarse de forma segura con los fármacos experimentales COVID-19, ya que no existen interacciones probadas ni esperadas.</p>
12. Vlot E, et al ²²	<p>Profilaxis antitrombotica: La profilaxis para la trombosis con HBPM en dosis altas en pacientes con covid-19 de la UCI dio como resultado un nivel máximo de anti Xa por encima del nivel de anti Xa de profilaxis antitrombótica recomendado de 0,1 a 0,3 UI / ml en pacientes de UCI. Los datos presentados contribuyen a la comprensión de las concentraciones de anti Xa con la profilaxis de trombosis de dosis alta elegida de 5700 UI de HBPM dos veces al día y podrían ser útiles en la búsqueda de una profilaxis y un tratamiento óptimos de la TEV en pacientes con covid-19 de la UCI. La actividad anti Xa estuvo dentro del rango objetivo del criterio de valoración farmacodinámico para los pacientes con covid-19, pero las pruebas viscoelásticas aún demostraron un patrón procoagulante.</p>
13. Abuabara-Franco et al ²³	<p>Profilaxis antitrombotica: A todo pacientes hospitalizado en sala general y unidad de cuidados intensivos, en ausencia de complicaciones tromboembolicas y contraindicaciones para la terapia, se recomienda la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada y el fondaparinux. Existe preferencia sobre la heparina de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada frente el fondaparinux, sobre todo en el paciente crítico.</p>

Cuadro 3. Mapeo de los resultados de la revisión según artículos /Documentos, del 01 de enero de 2020 al 20 Abril de 2021 (n = 30)

Autor	Profilaxis antitrombótica Vs Tratamiento Trombolítico
14 Bertoldi Lemos et al ²⁴	<p>Profilaxis antitrombótica: El grupo de anticoagulantes profilácticos no mostró diferencias estadísticamente significativas en el cociente PaO₂ / FiO₂ a lo largo del tiempo (184 [IC 95% 146-222] al inicio; 168 [IC 95% 142-195] después de 7 días; y 195 [IC 95% 128 –262] después de 14 días), p = 0,487 .Los días sin ventilador fueron mayores en el grupo de enoxaparina terapéutica (15 días en comparación con el grupo de anticoagulación profiláctica (0 días)</p> <p>Tratamiento trombolítico: Aumento estadísticamente significativo a lo largo del tiempo en la relación PaO₂ / FiO₂ entre los pacientes del grupo de enoxaparina terapéutica (163 [IC 95% 133-193] al inicio; 209 [IC 95% 171-247] después de 7 días; y 261 [IC 95% 230-293] después de 14 días), p = 0,0004. También mostraron una mayor proporción de liberación exitosa de la ventilación mecánica (razón de riesgo: 4.0 [IC 95% 1.035–15.053]), p = 0.031 durante el seguimiento de 28 días.</p>
15. Klok et al ⁴	<p>Profilaxis antitrombótica: Hubo alta incidencia acumulada de complicaciones tromboticas en pacientes críticamente enfermos con neumonía COVID-19 por lo que se aconseja aplicar la profilaxis farmacológica de la trombosis en todos los pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI, generando discusión sobre la dosis profiláctica óptima de heparina (de bajo peso molecular)</p>
16. Chen Shi et al ²⁵	<p>Profilaxis antitrombótica: Los cambios en los niveles de dímero D y productos de degradación del fibrinógeno en el grupo de HBPM antes y después del tratamiento fueron significativamente diferentes de los del grupo de control (p = 0,035). Los niveles de IL-6 se redujeron significativamente después del tratamiento con HBPM (p = 0,006), lo que indica que, la HBPM puede ejercer un efecto antiinflamatorio y atenuar en parte la "tormenta de citocinas" inducida por el virus. Los autores apoyan el uso de HBPM como un fármaco terapéutico potencial para el tratamiento de COVID - 19.</p>
17.Kessler Chiara et al ²⁶	<p>Profilaxis antitrombótica: Esquema intensivo de tromboprofilaxis: pacientes con COVID-19 con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml / min / 1,73 m² recibió enoxaparina subcutánea dos veces al día (BID) a una dosis de 40 mg (<80 kg) o 60 mg (≥ 80 kg) durante un mínimo de 14 días (nivel de dosis 1). Se analizó el aumento de la dosis a 60 mg dos veces al día (<80 kg) o 80 mg dos veces al día (≥ 80 kg) si los niveles de dímero D aumentaban durante el seguimiento > 2,0 mg / l, independientemente de la presencia de complicaciones tromboembólicas (nivel de dosis 2). Los pacientes con COVID-19 con una TFGe <30 ml / min / 1,73 m² recibieron UFH subcutánea a una dosis de 5000 UI tres veces al día en la sala regular, o UFH intravenosa continua en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con un objetivo actividad anti-Xa de 0,3-0,5 U / ml. Ningún paciente presentó coagulación intravascular diseminada manifiesta o trombocitopenia inducida por heparina. No se produjo hemorragia mortal en ninguno de los 183 pacientes que recibieron tromboprofilaxis intensiva</p>
18. Pavoni et al ¹¹	<p>Profilaxis antitrombótica Al ingreso en UCI, 22 (52,3%) pacientes recibieron anticoagulación con dosis intermedia (Grupo 1) y 20 (47,6%) pacientes recibieron una dosis terapéutica (Grupo 2). La puntuación SOFA fue más alta en los pacientes del Grupo 2 que en los del Grupo 1 (5,5 ± 1,1 frente a 4,1 ± 0,6, p = 0,02). Más pacientes del Grupo 2 fueron sometidos a ventilación mecánica que del Grupo 1 (90% vs 22,7%, p = 0,001).</p> <p>Tratamiento trombolítico: Los pacientes del Grupo 2 presentaron una mayor incidencia de TEV que el Grupo 1 (65% vs 13,6%, p = 0,001). La incidencia global de eventos tromboembólicos venosos (trombosis perivascular, TVP y EP) fue de 38%; y fue estadísticamente significativa mayor en los pacientes del Grupo 2 que el Grupo 1. A pesar del uso de anticoagulación terapéutica, no se presentaron eventos hemorrágicos importantes ni signos de SIC.</p>

Cuadro 4. Mapeo de los resultados de la revisión según artículos /Documentos, del 01 de enero de 2020 al 20 Abril de 2021 (n = 30)

19. Nadal y Cols Jiménez ²⁷	<p>Profilaxis antitrombotica La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia recomienda realizar profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) de forma precoz en los pacientes con covid-19 ingresados siempre que no haya contraindicación; emplear HBPM en dosis profiláctica baja en todos los pacientes sin factores de mayor riesgo antitrombótico, HBPM en dosis profiláctica intermedia en pacientes con factores de mayor riesgo trombotico.</p> <p>Tratamiento trombolítico: Recomiendan usar HBPM en dosis terapéuticas en pacientes con enfermedad tromboembólica en pacientes con covid-19</p>
20. National Institutes of Health ²⁸	<p>Profilaxis antitrombotica El Panel de directrices de tratamiento de COVID-19 los paneles de directrices de la Sociedad Americana de Hematología y el Colegio Americano de Chest recomiendan tratar a todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, incluidos los pacientes en estado crítico, con dosis profilácticas de anticoagulación</p>
21. Al-Samkari et al ²⁹	<p>Profilaxis antitrombótica: Todos los centros participantes informaron que administraban rutinariamente, dosis profilácticas estándar de anticoagulación (enoxaparina, 40 mg por vía subcutánea una vez al día o equivalente, o heparina no fraccionada, 5000 unidades por vía subcutánea de 2 a 3 veces al día, con o sin ajuste de dosis en función del peso) para los pacientes críticamente enfermos con COVID-19.</p> <p>Tratamiento Trombolítico 43,6% de los pacientes de este estudio que recibieron anticoagulación terapéutica dentro de los 14 días posteriores al ingreso en la UCI La mayoría recibió heparina no fraccionada (62,6%) o heparina de bajo peso molecular (34,4%). Los pacientes que recibieron anticoagulación terapéutica temprana tuvieron un riesgo de muerte similar al de los que no la recibieron (índice de riesgo, 1,12 [IC del 95%, 0,92 a 1,35]).</p>
22. Sadeghipour P. et al ³⁰	<p>Profilaxis antitrombótica: Entre los pacientes ingresados en la UCI con COVID-19, la anticoagulación profiláctica de dosis intermedia, en comparación con la anticoagulación profiláctica de dosis estándar, no resultó en una diferencia significativa en el resultado de una combinación de trombosis venosa o arterial, tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea, o mortalidad dentro de los 30 días.</p>
22. Lopez-Reyes et al ³¹	<p>Profilaxis antitrombótica : Los diferentes documentos de consenso publicados proponen el uso temprano de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como primera opción para la tromboprofilaxis, en ausencia de contraindicaciones, en todo paciente que precise ingreso hospitalario por COVID-19, con especial hincapié en los casos que necesiten ingreso en UCI</p>
24. Helms, J. et al ³²	<p>Profilaxis antitrombótica Las dosis de heparina fueron significativamente más altas en el grupo terapéutico que en el grupo profiláctico durante la estancia en la UCI (p <0,05 para todas las comparaciones). 57 pacientes (31,8%) desarrollaron al menos un evento trombotico clínicamente relevante durante su estancia en UCI, que fueron menos frecuentes en el grupo terapéutico (OR ajustado a 0,38 [0,14-0,94], p = 0,04). Las ocurrencias de EP y trombosis venosa profunda fueron significativamente más altas en el grupo profiláctico (20,4% y 9,3%, respectivamente) que en el grupo terapéutico (4,2% y 1,4%, respectivamente)</p>
25. OMS ³³	<p>Para los pacientes hospitalizados, la OMS aboga por el uso de anticoagulantes en dosis bajas para prevenir la formación de coágulos en los vasos sanguíneos (trombosis).</p>

Cuadro 5. Mapeo de los resultados de la revisión según artículos /Documentos, del 01 de enero de 2020 al 20 Abril de 2021 (n = 30)

Autor	Profilaxis antitrombótica Vs Tratamiento Trombolítico
26. Kummer et al ³⁴	<p>Profilaxis antitrombótica</p> <p>La tromboprofilaxis mejorada son dosis de anticoagulante más altas que la profilaxis estándar pero menos que la anticoagulación terapéutica. Se usó La enoxaparina a menos que el aclaramiento de creatinina fuera inferior a 30 ml / min, en cuyo caso el paciente recibió heparina no fraccionada. Para los pacientes con un nivel de dímero D <2500 ng / ml (10 x límite superior de la normalidad), se dosificó enoxaparina o heparina no fraccionada en función del IMC. Si el dímero D era > 2500 ng / ml, los pacientes recibieron enoxaparina basada en el peso (0,5 mg / kg dos veces al día) o una infusión de heparina dirigida a un objetivo anti-Xa subterapéutico de 0,3 a 0,5 UI / ml De los 120 pacientes tratados con un protocolo de tromboprofilaxis mejorado, 6 (5%) experimentaron tromboembolismo como resultado de su enfermedad COVID-19 experimentaron una hemorragia importante mientras recibían anticoagulación terapéutica.</p>
27. Bikdeli Behnood et al ³⁵	<p>Profilaxis antitrombótica</p> <p>En general, hubo 7 (2,5%) episodios hemorrágicos graves en el grupo de dosis intermedia (incluidos 3 episodios mortales) y 4 (1,4%) episodios hemorrágicos graves en el grupo de dosis estándar (ninguno mortal) (HR: 1,82, 95% CI: 0,53-6,24, P = 0,33). La anticoagulación profiláctica de dosis intermedia en comparación con la dosis estándar no redujo una combinación de muerte, tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o trombosis venosa o arterial a los 90 días de seguimiento.</p>
28. Manolis Antonis et al ³⁶	<p>Profilaxis antitrombótica</p> <p>Entre los agentes antitrombóticos propuestos como posibles terapias para prevenir la trombosis asociada a COVID-19, se incluyen heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF), agentes antiplaquetarios, inhibidores de FXII, fármacos trombolíticos. Se ha sugerido una terapia antitrombótica intensificada.</p>
29. Salabei JK et al ³⁷	<p>Profilaxis antitrombótica</p> <p>Las guías actuales apoyan la anticoagulación de pacientes con COVID-19 en estado crítico. Las pautas generales actuales para el manejo de la coagulopatía en pacientes con COVID-19 han sido establecidas por sociedades líderes en el campo, como la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH), la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) y el Colegio Estadounidense de Cardiología las cuales recomiendan una dosis profiláctica de HBPM para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 en ausencia de sangrado activo excepto cuando el recuento de plaquetas es <25 × 10⁹/L o los niveles de fibrinógeno sean <0,5 g / L. El TP anormal o el aPTT no es una contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica, y cuando este contraindicada, se debe utilizar la tromboprofilaxis mecánica.</p>
30. Azita H et al ³⁸	<p>Profilaxis antitrombótica</p> <p>Existen ECA en curso que evalúan la función de los agentes antitrombóticos en pacientes críticamente enfermos con COVID-19, de los cuales algunos incluyeron poblaciones mixtas de UCI y no UCI y otros ECA solo incluyeron pacientes de UCI. El tamaño de la muestra de estos estudios varía de 15 a 20.000 pacientes. Estos ensayos están estudiando la función de los anticoagulantes sistémicos (dosis terapéuticas intermedias a completas de heparina e inhibidores directos de la trombina), HNF inhalada, agentes fibrinolíticos (tenecteplasa y alteplasa), agentes antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel y dipiridamol) y nafamostat. La HNF y / o la HBPM (19 estudios) son los regímenes antitrombóticos más comunes que se están investigando en los ensayos en curso en pacientes críticamente enfermos</p>