

EFFECTO DE LA ANTICOAGULACIÓN SOBRE LA MORTALIDAD EN COVID 19 SEVERA Y CRÍTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS

Andrea Carolina Buitrago Cadena, MD

Andrea Carolina Noches Buelvas, MD

Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la salud

Universidad CES
Facultad de Medicina

Maestría en Epidemiología
Bogotá D.C, Noviembre 2023

EFFECTO DE LA ANTICOAGULACIÓN VS TROMBOPROFILAXIS SOBRE LA MORTALIDAD EN COVID SEVERA Y CRÍTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS

Trabajo de investigación para optar al título de
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA

Presentado por

Andrea Carolina Buitrago Cadena
andrea.buitrago@urosario.edu.co

Andrea Carolina Noches Buelvas
andrea.noches@urosario.edu.co

Tutor Metodológico
Carlos Federico Molina Castaño

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

Bogotá D.C, Noviembre 2023

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Tabla de contenido

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	9
1.1 Planteamiento del problema	9
1.2 Justificación	10
1.3 Pregunta de investigación	11
2. MARCO TEÓRICO	12
2.1 COVID-19	12
2.2 Coagulopatía por COVID-19	12
2.3 Tromboprofilaxis, terapia antitrombótica y sus controversias	16
2.4 Anticoagulantes	17
3. HIPÓTESIS	22
3.1 Nula	22
3.2 Alterna	22
4. OBJETIVOS	23
4.1 Objetivo general	23
4.2 Objetivos específicos	23
5. METODOLOGÍA	24
5.1 Tipo de estudio	24
5.2. Población	24
5.3 Criterios de inclusión y exclusión	24
5.4 Búsqueda para la identificación de los estudios	26
5.5. Selección de los artículos	26
5.6 Extracción de los datos	27
5.7 Análisis de calidad	27
5.8 Análisis de los datos	28
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
6.1 Calificación del riesgo del estudio	29
7. RESULTADOS	30
7.1 Descripción de los estudios	31
7.2 Evaluación del riesgo de sesgo	35
7.3 Efecto de las Intervenciones	38

7.4 Desenlaces	38
8. DISCUSIÓN	42
9. CONCLUSIONES	45
10. AGRADECIMIENTOS	46
11. CONFLICTOS DE INTERÉS	47
Referencias bibliográficas	48

Lista de Figuras

Figura 1. Proceso de selección de artículos	27
Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA.	30
Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo: juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	37
Figura 4. Gráfico de riesgo de sesgo. Juicio de los revisores sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentaje en todos los estudios incluidos.	37

Lista de Tablas

Tabla 1. Pregunta PICO	26
Tabla 2. Características de los estudios incluidos	31

Lista de Gráficos

Gráfica 1. Forest Plot. Desenlace principal - Mortalidad	38
Gráfica 2. Forest Plot. Desenlace secundario- Disfunción Orgánica	39
Gráfica 3. Forest Plot. Desenlace secundario - Oxigenación	40
Gráfica 4. Forest Plot. Desenlace secundario - Eventos Trombóticos	40
Gráfica 5. Forest Plot. Desenlace secundario - Sangrado Mayor	41

Resumen

Antecedentes. La infección por SARS CoV2 y la pandemia mundial resultante han significado un desafío para la humanidad desde todos los puntos de vista. La COVID-19 no solamente se asocia a hipoxemia, insuficiencia respiratoria y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sino también a un estado protrombótico, que puede manifestarse como trombosis microvascular y macrovascular (venosa o arterial), que se asocia a peores desenlaces incluyendo la muerte, así como las complicaciones a largo plazo, resultantes del daño orgánico irreversible.

Objetivos. Determinar la efectividad de la anticoagulación plena vs trombopprofilaxis en la reducción de mortalidad, disfunción orgánica, oxigenación, eventos trombóticos y sangrado mayor en adultos mayores de 18 años con COVID-19 hospitalizados

Estrategia de búsqueda. Se realizó la búsqueda en las bases de datos seleccionadas: Cochrane, Embase, Web of Science, Clinical Key, Pubmed/MEDLINE, Clinical Trials -Springer Link, y para búsqueda de documentos en literatura gris se utilizó Google, Google Scholar y repositorios universitarios, ClinicalTrials.gov, OPENGRAY. Se usaron los siguientes términos para realizar la búsqueda “COVID 19”, “anticoagulants”, “hospitalization”, “intensive care units”, “respiratory insufficiency”, “multiple organ failure”, “clinical trial”. En estas bases de datos se usaron los filtros de: años de la publicación, idioma, diseños metodológicos y tipos de participantes en dichos estudios.

Criterios de selección. Ensayos clínicos aleatorizados publicados entre el 1 de Junio de 2020 y el 31 de Octubre de 2022 que incluyan adultos mayores de 18 años con COVID-19 (infección confirmada por SARS-CoV-2 a través de antígeno, anticuerpos IgM, IgG o RT- PCR de acuerdo algoritmo diagnóstico actual del Instituto Nacional de Salud) hospitalizados en sala general o cuidado crítico y que hayan recibido las intervenciones a evaluar.

Recopilación y análisis de datos. Dos autores de la revisión evaluaron la calidad de los ensayos y extrajeron los datos de forma independiente.

Resultados principales. Se encontró que hay una tendencia a la reducción de la mortalidad con el uso de anticoagulación y dosis intermedia de heparinas en pacientes hospitalizados con COVID-19 frente a la trombopprofilaxis, sin embargo, esto no fue estadísticamente

significativo. La heterogeneidad entre los estudios fue aceptable con un I^2 del 34%. También se halló una tendencia a la mejoría en la oxigenación evaluada en la necesidad o no de iniciar soporte ventilatorio sin embargo este resultado tampoco fue estadísticamente significativo con una heterogeneidad aceptable entre los estudios incluidos. Con respecto a la ocurrencia de disfunción orgánica no hubo diferencias significativas entre ambas intervenciones.

Sin embargo, así como ocurrió en otras revisiones sistemáticas previas, sí se encontró reducción en la ocurrencia de eventos trombóticos en el grupo de pacientes que recibió anticoagulación de forma estadísticamente significativa en alrededor de un 50%.

Conclusiones de los autores. Si bien hay una tendencia a disminuir el riesgo de mortalidad y disfunción orgánica con el uso de la anticoagulación terapéutica o a dosis intermedias en pacientes que cursen con infección por SARS-CoV-2 y requieran hospitalización (en el escenario no crítico o crítico), estas diferencias aún no han demostrado ser estadísticamente significativas.

Es claro que el uso de anticoagulación frente a la tromboprofilaxis es superior en reducir el riesgo de eventos trombóticos arteriales o venosos. Sin embargo, se asocia también con aumento en el riesgo de sangrado mayor de forma significativa por lo cual se deberá continuar individualizando esta decisión de acuerdo con el criterio médico teniendo en cuenta niveles de dímero D y condiciones propias del paciente que pudieran de forma independiente incrementar el riesgo de sangrado.

Palabras clave. Anticoagulación, tromboprofilaxis, COVID-19 severa, COVID-19 crítica, falla ventilatoria, disfunción orgánica, mortalidad.

Introducción

La infección por SARS-CoV-2 y la pandemia mundial resultante han significado un desafío para la humanidad desde todos los puntos de vista. Para la salud pública, ha sido un reto colosal. Desde la descripción de la COVID-19 y sus manifestaciones, se han diagnosticado millones de casos en todo el mundo.

La COVID-19 no solamente se asocia a hipoxemia, insuficiencia respiratoria y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sino también a un estado protrombótico, que puede manifestarse como trombosis microvascular y macrovascular (venosa o arterial), que se asocia a peores desenlaces incluyendo la muerte, así como las complicaciones a largo plazo, resultantes del daño orgánico irreversible.

Por ello, una de las estrategias que se ha estudiado a lo largo de los últimos dos años es anticoagular a todos los pacientes, independientemente de si se evidencia enfermedad tromboembólica que lo justifique. Teniendo en cuenta que gran parte del compromiso multiorgánico ocurre por la presencia de microtrombos en la microcirculación, se ha planteado esta estrategia en pacientes con enfermedad severa o crítica, hospitalizados. Por el momento, es claro que la tromboprofilaxis ha demostrado disminuir la mortalidad, pero al plantearse la anticoagulación plena en todos los pacientes, también nos enfrentamos a mayor riesgo de sangrado que podría provocar un desenlace fatal.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La infección por SARS-CoV-2 y la pandemia mundial resultante han significado un desafío para la humanidad desde todos los puntos de vista. Para la salud pública, ha sido un reto colosal, solo comparable con el de la gripe española 100 años atrás. Desde la descripción de la COVID-19 y sus manifestaciones hace más de un año, se han diagnosticado millones de casos en todo el mundo.

Aunque inicialmente nuestras preocupaciones como personal de la salud se dirigían a la presentación de hipoxemia, insuficiencia respiratoria y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), ahora resulta evidente que la COVID-19 también se asocia con un estado protrombótico. Este puede manifestarse como trombosis microvascular y macrovascular (venosa o arterial), que se asocia a peores desenlaces incluyendo la muerte, así como las complicaciones a largo plazo, resultantes del daño orgánico irreversible que también se relacionan a este potencial trombótico como la necesidad de terapia de reemplazo renal a futuro o la dependencia funcional como consecuencia de los eventos cerebrovasculares ⁽¹⁾.

Por ello, una de las estrategias que se ha estudiado a lo largo de los últimos años es anticoagular a todos los pacientes, independientemente de si se evidencia enfermedad tromboembólica que lo justifique. Teniendo en cuenta que gran parte del compromiso multiorgánico ocurre por la presencia de microtrombos en la microcirculación, se ha planteado esta estrategia en pacientes con enfermedad moderada o severa. Por el momento, es claro que la tromboprofilaxis ha demostrado disminuir la mortalidad, pero al plantearse anticoagulación plena en todos los pacientes, también nos enfrentamos a mayor riesgo de sangrado que podría ser fatal; riesgo inherente per se a la coagulopatía por COVID-19. Por el momento, los estudios no han sido conclusivos en demostrar diferencias en morbimortalidad al usar esta estrategia o el manejo usual con tromboprofilaxis. Además, aún no hay evidencia suficiente para plantear claras recomendaciones en las guías de manejo ^(3,4).

Por lo anterior, existe una necesidad urgente de aclarar si la anticoagulación plena podría disminuir la morbimortalidad en estos pacientes o si por el contrario, el riesgo de su uso generalizado es mayor que el beneficio.

1.2 Justificación

Desde que se ha comprendido el potencial protrombótico asociado a la enfermedad resultante de la infección por SARS-CoV-2, se han propuesto distintos abordajes en el manejo. Estos incluyen desde el uso de la trombopprofilaxis en todos los pacientes hasta el uso de la anticoagulación a dosis intermedias o plenas para pacientes con enfermedad severa o crítica. Por el momento, no hay claridad sobre las recomendaciones en las guías de manejo internacionales y en nuestro consenso Nacional en torno al uso de la anticoagulación dado que la evidencia ha sido muy heterogénea, razón por la cual es prioritario conocer si hay diferencias en los desenlaces de mortalidad y disfunción orgánica, así como la presentación de insuficiencia respiratoria e hipoxemia refractaria en los pacientes en los que se utiliza trombopprofilaxis versus aquellos en los que se usa anticoagulación plena. Esto, con el fin de elegir de forma adecuada la mejor estrategia de manejo que no se asocie a mayores tasas de sangrado y otras complicaciones asociadas al uso de los anticoagulantes.

De esta forma se aclararía el beneficio real de anticoagular de forma sistemática a todos los pacientes hospitalizados, como se propone de acuerdo con los resultados de algunos ensayos clínicos y, en especial se podría llegar a consensos y actualizaciones en guías de manejo, teniendo en cuenta que la pandemia, ha derivado, en la actualidad, a una endemia, y que, la infección por SARS-CoV-2 seguirá siendo una patología a tratar al menos a corto y mediano plazo.

Adicionalmente, a pesar de que no hay estudios de costo-efectividad en nuestro medio con respecto al uso de la anticoagulación plena durante la COVID-19 severa o crítica, las complicaciones tromboembólicas venosas, arteriales, incluidas por supuesto las de la microcirculación, se traducen en compromiso orgánico y con este, mayor morbilidad, estancia hospitalaria y finalmente, mortalidad, con el aumento en los costos en la atención que esto acarrea. Finalmente, el costo de la anticoagulación parece estar muy por debajo de los previamente mencionados.

Por todo lo anterior, es de vital importancia, definir consensos acerca del uso de la anticoagulación plena en la COVID-19 sustentados en los desenlaces clínicos de interés a corto plazo, pero también a largo plazo teniendo en cuenta las secuelas consecuentes al daño multiorgánico.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad de la anticoagulación plena vs tromboprofilaxis en la reducción de mortalidad, disfunción orgánica, oxigenación, eventos trombóticos y sangrado mayor en adultos mayores de 18 años con COVID-19 hospitalizados?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 COVID-19

Desde diciembre del 2019 emergió la infección por un nuevo coronavirus en el mundo, la cual se declaró pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. Se estableció como punto de origen la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, China. Posteriormente, se identificó el agente causal de esta enfermedad, un betacoronavirus que fue denominado SARS-CoV-2, o coronavirus 2 síndrome respiratorio agudo severo, similar filogenéticamente al previamente conocido SARS-CoV ⁽¹⁾.

La COVID-19, la enfermedad producida por este agente causal tiene un amplio rango de manifestaciones clínicas: desde síntomas respiratorios leves, hasta neumonías severas con insuficiencia ventilatoria, hipoxemia refractaria al manejo usual y falla multiorgánica que produce la muerte ⁽⁵⁾. Los pacientes con manifestaciones severas de esta infección presentan cuadros de sepsis, choque séptico, falla ventilatoria y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

El virus produce lesión directa a nivel alveolar, o indirecta, a través de un complejo mecanismo inflamatorio, que genera una respuesta desproporcionada a nivel del intersticio pulmonar. Además, se ha observado una alta incidencia de fenómenos protrombóticos, como enfermedades tromboembólicas sintomáticas y no sintomáticas, en los pacientes con enfermedad moderada y severa ⁽⁵⁾. En los pacientes críticos, se ha documentado una alta prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa, siendo alrededor de 48% al día 14 del inicio de los síntomas ⁽⁶⁾.

2.2 Coagulopatía por COVID-19

La coagulopatía por COVID-19 se ha asociado a mayor mortalidad ⁽⁷⁾. Ocurre principalmente en casos severos, en los que destacan alteraciones de la hemostasia, que llevan al paciente a un estado de hipercoagulabilidad y, en algunas ocasiones, a coagulación intravascular diseminada (CID). Sin embargo, la coagulopatía asociada con infección por COVID-19 tiene algunas características distintas a esta última ⁽⁸⁾.

Las manifestaciones no solo se limitan a la enfermedad tromboembólica venosa, también incluyen alteraciones en la micro y macrovasculatura arterial, que se manifiesta como isquemia

en extremidades inferiores de diferente grado de severidad. Además, se ha encontrado aumento de la incidencia de accidentes cerebrovasculares (ACV) en pacientes menores de 50 años ⁽⁹⁾.

Con respecto al compromiso de la microvasculatura, uno de los sitios más comúnmente comprometidos es el pulmón. La trombosis microvascular pulmonar se ha confirmado en un sinnúmero de necropsias a lo largo de la pandemia como una complicación del SDRA grave ⁽⁷⁾.

Los estudios inmunológicos han demostrado que las citoquinas proinflamatorias interleuquinas 6 (IL-6), IL-17A y factor de necrosis tumoral estaban elevadas en la mayoría de pacientes con desenlaces graves. Por ello, se concluye que la hipercoagulabilidad finalmente es un reflejo de la cascada inflamatoria, las citoquinas proinflamatorias tienen un papel activo en la formación anormal de coágulos e hiperactivación plaquetaria ⁽¹⁰⁾. Además, se ha entendido que el daño a las células endoteliales (con disfunción endotelial) es el tercer determinante principal en la fisiopatología de los trastornos de la coagulación relacionados con esta infección ⁽¹⁾.

Además de las anomalías indicadas, otros mecanismos implicados incluyen una mayor secreción del factor de Von-Willebrand (vWF) del endotelio dañado, la activación de TLR (“Toll Like Receptor”) y la activación del complemento.

Como se ha descrito ampliamente en la actualidad, el primer paso de la infección por SARS-CoV-2 ocurre cuando el virus ingresa a las células objetivo por la interacción entre su proteína S de superficie (“Spike”) y el receptor de membrana integral tipo I de la enzima convertidora de angiotensina 2 que se expresa bien en diversos tejidos, incluidos los pulmones, los riñones, el corazón y el tracto gastrointestinal. El siguiente paso es el clivaje de la proteína S viral que es realizada por las proteasas celulares del huésped. Este proceso proteolítico es promovido principalmente por TMPRSS2, la serin proteasa celular que se expresa abundantemente en las células epiteliales de las vías respiratorias humanas. En presencia de esta proteasa de la membrana plasmática, la proteína S viral soporta cambios estructurales irreversibles que facilitan la entrada de virus a través de su fusión a la membrana de la célula huésped. Sin embargo, en ausencia de la proteasa exógena o unida a la membrana, SARS-CoV-2 probablemente se internaliza a través de endocitosis mediada o no por clatrina.

Una vez entra el virus, el pH en el endosoma disminuye, y luego, este pH bajo activa proteasas endosomales, como las catepsinas, lo que conduce a la vía de fusión y liberación del genoma del SARS-CoV-2.

Ambos mecanismos impulsarán la liberación del genoma del ARN viral en la célula huésped y el posterior inicio del ciclo de replicación viral.

El virus también se dirige a las células endoteliales, uno de los órganos más grandes del cuerpo humano que expresan ampliamente la enzima convertidora de angiotensina 2.

En general, en la actualidad es claro que las células endoteliales representan un papel importante en varios procesos fisiológicos, manejan respuestas de la inmunidad innata, aumentan la permeabilidad de los tejidos, establecen la inflamación, y, por lo tanto, pueden contribuir a la gravedad de la enfermedad.

Por lo tanto, la disfunción endotelial puede conducir a daño sistémico con coagulopatía, compromiso renal, embolia pulmonar y sepsis.

A pesar de que la hipoxemia secundaria al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) juega un papel importante en la mortalidad por COVID-19, hay evidencia contundente que ha demostrado, a lo largo de la pandemia, que la coagulopatía emerge como un problema crítico en los pacientes con COVID-19⁽¹⁾.

Dentro de los hallazgos hematológicos anormales relacionados con la coagulopatía se encuentra la trombocitopenia, el tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de trombolastina parcial activada (a PTT) prolongados, aumento en los niveles del producto de degradación de fibrina (FDP) y, en particular, el dímero D que se ha asociado con mal pronóstico y mayor tasa de mortalidad en COVID-19 ⁽²⁾.

Entonces, los puntos clave en la fisiopatología de la coagulopatía asociada a la infección por SARS-CoV-2 son:

Inflamación:

Después de la infección viral, los altos niveles de citoquinas inflamatorias en la circulación sistémica estimulan el reclutamiento de macrófagos y otros leucocitos a nivel pulmonar. A su vez, los macrófagos infiltrados y los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) producen un mayor nivel de citocinas y quimiocinas inflamatorias que exacerban el reclutamiento de otras células inmunitarias en el parénquima; un evento que posteriormente conduce a la hiperinflamación y la tormenta de citoquinas en casos severos de COVID-19 ⁽³⁾.

En términos generales, los virus de ARN se reconocen mediante receptores de reconocimiento de patrones, que a su vez llevan a la producción de Interferones tipo I (IFN). Sin embargo, SARS-CoV-2, altera las respuestas antivirales al inhibir vías de señalización de TLR3 y TLR7 que acaba la producción de IFN de tipo I. Posteriormente, se incrementa la replicación viral y se induce un efecto citopático directo que junto con citocinas y DAMP liberados de las células infectadas exacerban negativamente la infiltración de macrófagos y neutrófilos. Debido a los efectos citopáticos directos del SARS-CoV2, no solo se aumenta la apoptosis de las células T CD4+ sino que también se suprime el nivel de producción de IFN- γ . Dado que los linfocitos CD4+ son fundamentales para regular el equilibrio de las respuestas inflamatorias, su disminución en número podría dar lugar a un estado hiperinflamatorio ^(1, 4).

Se ha informado que los niveles de interleucina (IL)-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento estimulante de colonias granulocitos (G-CSF) y la ferritina están significativamente elevados en pacientes infectados con SARS-CoV2 ⁽⁵⁾.

Disfunción y activación de células endoteliales:

Al ser un receptor transmembrana del factor VII (FVII), el factor tisular (FT) es un iniciador de la cascada de la coagulación. Donde no hay necesidad de la activación de la cascada de la coagulación, el endotelio impide la unión de FT al FVII circulante. Sin embargo, sobre el daño endotelial y en presencia de citoquinas inflamatorias el FT es reclutado en la superficie de las células y posteriormente conduce a la inducción de un estado de hipercoagulabilidad.

Además, citoquinas inflamatorias como IL-6, IL-8 y TNF- α aumentan la secreción de grandes fragmentos del factor de Von Willebrand (vWF) del endotelio lesionado que intensifica la agregación plaquetaria. Normalmente, estos fragmentos se descomponen en pequeñas formas trombóticas por la actividad enzimática de ADAMTS13, pero esta acción es inhibida por IL-6 en un estado inflamatorio agudo.

Teniendo en cuenta el importante papel del endotelio en la regulación la fibrinólisis, la disfunción endotelial puede actuar como desencadenante de la inmutrombosis, resultando en coagulopatía en pacientes con COVID-19 ^(1, 6).

Las otras dos claves en la coagulopatía son la activación plaquetaria y del complemento⁽¹⁾.

2.3 Tromboprofilaxis, terapia antitrombótica y sus controversias

Uno de los marcadores de severidad más importantes en COVID-19 es el dímero D. Su elevación se ha asociado a peores desenlaces.

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia publicó una declaración de orientación provisional para el reconocimiento y tratamiento de la coagulopatía en COVID-19 ⁽¹¹⁾. El documento, destaca varios factores que incluyen al mencionado dímero D, la ausencia de trombocitopenia y una CID de aparición tardía en algunos pacientes. La recomendación inicial fue administrar tromboprofilaxis de forma generalizada ⁽¹²⁾.

Por otro lado, la Sociedad Británica de Hematología recomendó el uso de la puntuación ISTH CID como pronóstico en pacientes con COVID-19, para guiar el tratamiento ⁽¹³⁾. Posteriormente, un estudio encontró un posible papel antiinflamatorio de la profilaxis con heparina en la reducción de los niveles de interleucina-6, que desempeñan un papel en la Tormenta de citocinas de COVID-19 severa ⁽¹⁴⁾. Por ello, con el tiempo, otras sociedades se unieron a las recomendaciones con respecto al uso de tromboprofilaxis. La Sociedad Estadounidense de Hematología recomendó tromboprofilaxis con Heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux ⁽⁹⁾.

Hasta el momento, la evidencia concluye que la tromboprofilaxis se asocia a mejores desenlaces, con tendencia a disminución de la mortalidad intrahospitalaria sin aumentar el riesgo de sangrado de forma significativa ⁽¹⁵⁾.

Con la anticoagulación plena esta conclusión no ha sido tan fácil de encontrar ya que los primeros estudios que se realizaron (metodológicamente deficientes, con muestras pequeñas, retrospectivos) no mostraron diferencias en mortalidad. Además, con gran heterogeneidad en las dosis usadas ya que algunos utilizaban dosis intermedias y otros dosis plenas de heparinas ^(4,15). En los últimos meses se han publicado varios ensayos clínicos aleatorizados comparando dosis de tromboprofilaxis vs anticoagulación plena encontrando que las dosis terapéuticas podrían asociarse a mayor supervivencia comparadas con las de tromboprofilaxis ⁽³⁾. Sin embargo, estudios posteriores no han mostrado estos resultados, incluso mostrando aumento de la tasa de sangrado en los pacientes ⁽¹⁵⁾. En el reciente ensayo clínico publicado INSPIRATION, entre los pacientes ingresados en la UCI con COVID-19, el uso de la tromboprofilaxis en dosis intermedia, en comparación con tromboprofilaxis de dosis estándar no dio lugar a una diferencia significativa en el resultado primario de un compuesto de

trombosis venosa o arterial adjudicada, necesidad de tratamiento con membrana extracorpórea o mortalidad dentro de los siguientes 30 días ⁽¹⁶⁾. Resultados similares se han evidenciado en ensayos clínicos metodológicamente similares como el del Dr. Perepu ⁽¹⁷⁾.

Los ensayos clínicos REMAP- CAP, ACTIV-4a, y ATTACC que compararon tromboprolifaxis estándar versus anticoagulación terapéutica en pacientes críticos tampoco mostraron diferencias en mortalidad entre estas intervenciones ⁽¹⁸⁾.

2.4 Anticoagulantes

Como su nombre lo indica, los anticoagulantes antagonizan la coagulación, es decir, hemostasia secundaria. La hemostasia es el proceso fisiológico por el cual, individuos sanos pueden detener las disrupciones vasculares y sangrados que resultan de una agresión externa, a través de la formación de un coágulo de sangre. En un entorno patológico, la coagulación impulsa la formación de coágulos sanguíneos intravasculares no deseados, que se denominan trombos. Los primeros fármacos anticoagulantes para prevenir la enfermedad tromboembólica venosa fueron la heparina no fraccionada (HNF) y la warfarina, que se identificaron por casualidad a principios del siglo XX ⁽³⁵⁾

Heparina no fraccionada

Fue el primer fármaco anticoagulante, descubierto en 1916 por un estudiante de medicina en la Universidad Johns Hopkins, Jay McLean, mientras estudiaba las supuestas propiedades protrombóticas de los extractos de hígado y corazón de perro. Sorprendentemente, el compuesto, más tarde llamado heparina (ya que se identificó en el hígado del perro), demostró notablemente fuertes efectos anticoagulantes. En la década de 1930, varios laboratorios pudieron purificarla y posteriormente se aprobó su uso clínico, pero hasta 1970 se descubrió realmente que es una mezcla de cadenas de polisacáridos polimórficos obtenidos tras la purificación de órganos de vertebrados. Estas cadenas de polisacáridos mejoran significativamente la actividad del principal inhibidor natural de la coagulación, la antitrombina, que en individuos sanos representa la mayoría de todos los anticoagulantes naturales ⁽¹⁴⁾. La antitrombina antagoniza la trombina y al factor X activado (FXa), dos actores fundamentales dentro de la cascada de la coagulación. De hecho, la HNF acelera la acción de la antitrombina en 1000 veces ⁽³⁵⁾, la HNF se une a la antitrombina III y cataliza su eficacia en la inhibición del factor Xa y IIa en una proporción de 1:1 ⁽³⁶⁾.

La dosis habitual de profilaxis es de 5000 unidades cada 8-12 h, dependiendo de cada paciente.

La dosis inicial para anticoagulación depende de la indicación. En el caso de la enfermedad tromboembólica venosa la dosis inicial en bolo es de (80 UI/kg) y se continúa con una infusión de 18 UI/kg, sin embargo, también pueden usarse dosis fijas. El objetivo es lograr un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) > 1,5 veces el valor inicial por lo cual la dosis se debe ir ajustando ⁽³⁵⁾.

Antagonistas de la vitamina K

En la década de 1930, el bioquímico Karl Paul Link investigó una misteriosa masacre de ganado en varias granjas que rodeaban su laboratorio en la Universidad de Wisconsin.

Él y su equipo determinaron, luego de años de investigación que el heno que alimentaba al ganado era estropeado después de una serie de veranos húmedos y que uno de los principales constituyentes del heno estropeado, trébol de olor, contenía un componente tóxico. En 1939 se extrajo el dicumarol, y este resultó ser un eficaz antagonista de la vitamina K (AVK). En sangre este compite con la vitamina K epóxido reductasa, una enzima que recicla la vitamina K.

Como resultado, los AVK agotan la vitamina K circulante con el tiempo. Varios factores de la coagulación dependen de la vitamina K para su conversión de zimógenos inactivos a enzimas activas. A diferencia de las heparinas, los AVK son aptos para la administración oral.

Desde la década de 1960 en adelante su derivado warfarina, llamado así por el Wisconsin Alumni Research Foundation, se ha convertido en tratamiento de referencia para la enfermedad tromboembólica ⁽³⁵⁾.

La dosis se individualiza para lograr un internacional índice normalizado (INR) meta. Tras el inicio, toma alrededor de 2 a 3 días ver un aumento en el INR y alrededor de 5 a 7 días para ver el efecto completo de la warfarina (que corresponde aproximadamente a la cantidad de tiempo que tarda el factor IIa en agotarse). Una dosis inicial habitual es de 5 mg.

El INR se ve afectado principalmente por tres factores, a saber, medicamentos que incluyen suplementos naturales, condición médica del paciente, dieta y estilo de vida ⁽³⁶⁾.

Heparinas de bajo peso molecular

Entre las décadas de 1960 y 1970, aumentó el interés mundial en la investigación antitrombótica y se pudieron identificar los distintos actores dentro de la cascada de la coagulación. Diferentes grupos de investigación dentro de Europa y EE. UU. comenzaron a trabajar en el desarrollo de una subclase de heparinas que se basan en la HNF derivada de órganos, las llamadas heparinas de bajo peso molecular (HBPM) que tienen un tercio del tamaño de la heparina original. El principal mecanismo de acción es similar, pero tienen menos efectos secundarios y producen una respuesta anticoagulante más predecible ⁽³⁵⁾.

Al igual que la HNF, la HBPM se une a la antitrombina y cataliza su eficacia, pero a diferencia de la HNF, la combinación HBPM-antitrombina solo es capaz de desactivar factor Xa y muy poco factor IIa ⁽³⁶⁾.

La dosis varía según la indicación y la HBPM. En el caso de la enoxaparina, ampliamente utilizada, por ejemplo, se puede administrar una vez al día subcutánea en casos de trombopprofilaxis y la dosis recomendada es de 40 mg, sin embargo, en pacientes obesos debe ajustarse. En caso de anticoagulación la dosis es de 1 mg subcutáneo cada 12 horas hasta 200 mg al día ⁽³⁶⁾.

Dado que su acción es más predecible, el seguimiento no es necesario cuando se administra HBPM. Sin embargo, sus efectos anticoagulantes pueden determinarse comprobando la actividad anti-factor Xa. En casos de sangrado, la enoxaparina puede revertirse parcialmente con protamina si se administró dentro de las 8 horas previas. La protamina solo puede revertir el 65-70% de la enoxaparina. La protamina neutraliza el anti factor IIa unido al complejo de HBPM-antitrombina completamente pero solo de forma variable al factor Xa unido al complejo HBPM-antitrombina ⁽³⁶⁾.

Anticoagulantes orales directos

A diferencia de la warfarina los anticoagulantes orales directos (DOAC por sus siglas en inglés) actúan de forma rápida por ello no es necesario realizar una terapia puente con heparinas mientras se logra su acción completa. Desde su introducción en 2010, los DOAC han reemplazado en gran medida a la warfarina. Los DOAC son pequeñas moléculas que ocupan el sitio catalítico de FXa o trombina dependiendo del caso, impidiendo su capacidad para

escindir y activarse sus sustratos. Su modo de acción permite una ventana terapéutica más amplia, monitorización más indulgente y tiene un menor riesgo de interacción fármaco-fármaco. El inhibidor directo de la trombina ximelagatrán fue el primer DOAC que se generó basado en modelos informáticos. Desafortunadamente, en la mayoría de los ensayos clínicos donde se probó el ximelagatrán, el tratamiento coincidió con elevaciones asintomáticas de los niveles de transaminasas hepáticas a través de mecanismos desconocidos. Por este motivo, el ximelagatrán fue retirado del mercado, lo que destaca uno de los principales problemas con los DOAC: su toxicidad hepática, debido a un alto volumen de distribución. El otro inhibidor directo de la trombina es el dabigatrán, aún usado en la actualidad.

El FXa se identificó como un objetivo prometedor para el desarrollo de nuevos anticoagulantes a principios de la década de 1980, pero la viabilidad de la inhibición de FXa para impedir la formación de trombosis no fue probado antes del final de esa década. En 1987, el primer inhibidor del FXa, antiestatina, fue aislado de las glándulas salivales de la sanguijuela mexicana. Este compuesto específico no superó los ensayos clínicos, pero, en el 2000, otros DOAC antagonistas del FXa como rivaroxabán y apixabán entre otros se han introducido en el uso en la práctica clínica y hoy en día se usan ampliamente en numerosas indicaciones.

Su dosis y ajustes respectivos depende de cuál se utilice y su indicación ⁽³⁵⁾.

Fondaparinox

En los últimos años, los rápidos avances en biotecnología han permitido desarrollar nuevos anticoagulantes. Las moléculas se diseñan para encajar en el componente activo de las enzimas de coagulación, como una llave en una cerradura. Debido a esta especificidad, estos nuevos fármacos suelen coincidir con menos efectos secundarios e interacciones farmacológicas. Fondaparinox es una molécula pequeña con una estructura que se basa en el componente activo de las heparinas, y fue la primera de una nueva clase de inhibidores selectivos de FXa dependientes de antitrombina. Comparado con HNF y HBPM tiene una farmacocinética más predecible que hace que el seguimiento intensivo y el ajuste de dosis sea innecesario. Aunque es más costoso y en la actualidad se recomienda en casos de trombocitopenia asociada a heparinas ⁽³⁵⁾.

La dosis recomendada es de 5 mg (para un peso corporal < 50 kg), 7.5 mg (para un peso corporal entre 50 y o 100 kg), o 10 mg (para un peso corporal > 100 kg) una vez al día. En caso de profilaxis 2,5 mg subcutáneos cada día⁽³⁷⁾.

3. HIPÓTESIS

3.1 Nula

La anticoagulación a dosis terapéutica en pacientes con COVID-19 severa y crítica no genera diferencias en mortalidad, disfunción orgánica y oxigenación con respecto a la tromboprofilaxis.

3.2 Alterna

La anticoagulación a dosis terapéutica en pacientes con COVID-19 severa y crítica se asocia a menor mortalidad, disfunción orgánica y mejor oxigenación con respecto al manejo usual con tromboprofilaxis.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar la efectividad de la anticoagulación plena vs tromboprofilaxis en la reducción de mortalidad, disfunción orgánica, oxigenación, eventos trombóticos y sangrado mayor en adultos mayores de 18 años con COVID-19 hospitalizados

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar la población incluida en los ensayos clínicos (edad, género, SOFA, comorbilidades) incluyendo el comportamiento del dímero D en la población de estudio.
- Evaluar las diferencias en mortalidad, disfunción orgánica y requerimiento de soporte ventilatorio entre anticoagulación plena vs tromboprofilaxis en adultos mayores de 18 años con COVID-19 hospitalizados en los ensayos clínicos incluidos.
- Establecer la prevalencia de sangrado mayor en cada uno de los grupos de intervención de anticoagulación plena vs tromboprofilaxis en adultos mayores de 18 años con COVID-19 hospitalizados y caracterizar si existieron otros factores que pudieran explicarlos en caso de presentarse.
- Valorar si existen diferencias en relación a los desenlaces y riesgo de sangrado mayor entre los pacientes críticos y no críticos incluidos en adultos mayores de 18 años con COVID-19 hospitalizados.

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 1 de Junio 2020 y 31 Octubre 2022.

5.2. Población

Ensayos clínicos que comparen las intervenciones a evaluar (tromboprofilaxis y anticoagulación plena) en términos de los desenlaces de interés mencionados (mortalidad, disfunción orgánica incluyendo falla ventilatoria, trombosis, sangrado mayor) en pacientes mayores de 18 años hospitalizados por COVID-19 severa (en sala general, urgencias) y críticos en la unidad de cuidados intensivos.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

i. Criterios de Inclusión

Ensayos clínicos aleatorizados publicados entre el 1 de Junio de 2020 y el 31 de Octubre de 2022 que incluyan adultos mayores de 18 años con COVID-19 (infección confirmada por SARS-CoV-2 a través de antígeno, anticuerpos IgM, IgG o RT-PCR de acuerdo algoritmo diagnóstico actual del Instituto Nacional de Salud) hospitalizados en sala general o cuidado crítico y que hayan recibido las intervenciones a evaluar.

Se define tromboprofilaxis como el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o heparinas no fraccionadas (HNF) a bajas dosis, indicadas con el fin de prevenir complicaciones tromboembólicas. El uso de otros anticoagulantes en dosis de tromboprofilaxis como fondaparinux también se tendrá en cuenta en caso de que se haya incluido en algún ensayo clínico.

- Dosis de enoxaparina 1 mg/kg subcutáneo
- HNF 5000 UI cada 8-12 horas
- Fondaparinux 2.5 mg/día
- Dalteparina 5000 UI/día

- Tinzaparina 75 UI/kg/día
- Bemiparina 2500 – 3500 UI/día
- Rivaroxaban 10 mg/día

Se define anticoagulación plena como el uso de heparinas, anticoagulantes orales directos o fondaparinux a dosis intermedias o recomendadas de forma terapéutica.

- Dosis de enoxaparina plena 1 mg/kg cada 12 horas hasta un máximo de 100 mg cada 12 horas. Dosis intermedia 1 mg/kg/día o 40 mg subcutáneo cada 12 horas.
- HNF plena 80 UI x kg en dosis inicial y luego infusión continua de 18 UI kg/hora ajustando de acuerdo al PTT que debe permanecer 1.5 veces sobre el límite superior
- Fondaparinux 5-7.5 mg subcutáneo día según peso del paciente
- Dalteparina 200 UI/kg/día máximo 20.000 UI/día
- Tinzaparina 175 U/kg/día.
- Bemiparina 115 U/kg cada 24 horas.
- Rivaroxaban por 2 semanas 15 mg cada 12 horas y luego 20 mg/día

ii. Criterios de Exclusión

- Ensayos clínicos que incluyan pacientes con diagnóstico previo de tromboembolismo pulmonar.
- Ensayos clínicos que incluyan mujeres embarazadas.
- Condiciones que impliquen el uso de anticoagulación a dosis terapéutica.
- Pacientes que cuenten con soporte ventilatorio antes de la infección por SARS Cov2.
- Pacientes que cuenten con soporte renal antes de la infección por SARS CoV2.
- Pacientes con disfunción orgánica por otras causas.
- Usuarios de traqueostomía.

Tabla 1. Pregunta PICO

Población (3)	Intervención (1)	Comparador (1)	Desenlaces (5)
*Adultos mayores de 18 años *COVID-19 severa o crítica *Hospitalizados	*Anticoagulación plena	*Tromboprolifaxis (anticoagulación terapéutica)	*Mortalidad *Disfunción orgánica *Oxigenación *Eventos trombóticos *Sangrado Mayor

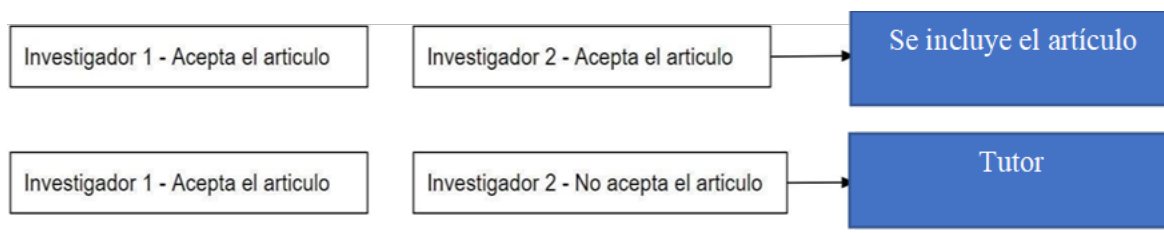
5.4 Búsqueda para la identificación de los estudios

Se realizó la búsqueda en las bases de datos seleccionadas: Cochrane, Embase, Web of Science, Clinical Key, Pubmed/MEDLINE, Clinical Trials -Springer Link, y para búsqueda de documentos en literatura gris se utilizó Google, Google Scholar y repositorios universitarios, ClinicalTrial.gov, OPENGRAY. Se usaron los siguientes términos para realizar la búsqueda “COVID 19”, “anticoagulants”, “hospitalization”, “intensive care units”, “respiratory insufficiency”, “multiple organ failure”, “clinical trial”. En estas bases de datos se usaron los filtros de: años de la publicación, idioma, diseños metodológicos y tipos de participantes en dichos estudios. Anexo 1.

5.5. Selección de los artículos

Una vez identificados la totalidad de los artículos se realizó un proceso de eliminación de duplicados. Posteriormente, la selección de los artículos se hizo de forma independiente por cada una de las investigadoras del estudio aplicando los criterios de inclusión y exclusión a través de la construcción de una lista de chequeo para asegurar una correcta elección de información y las controversias inicialmente fueron resueltas por consenso de las investigadoras y de no llegar a un acuerdo se resolvieron por medio de un tercer evaluador

Figura 1. Proceso de selección de artículos



5.6 Extracción de los datos

Para el proceso de extracción de la información se construyó una base de datos en Excel surgida de un formato electrónico estructurado de recolección de información realizado en google forms en donde se incluyeron las diferentes variables de interés que correspondían a: autor y año de publicación, descripción de la población, medicamento utilizado y dosis de la intervención, medicamento utilizado y dosis del comparador y tipos de desenlace evaluados. El proceso de extracción se realizó de forma manual por cada investigador en cada uno de los estudios con el fin de garantizar la inclusión de toda la información (no solo de ciertos términos) y disminuir sesgos. Una vez se recopilaron los datos se analizaron según la naturaleza de las variables de interés.

5.7 Análisis de calidad

Posteriormente, se evaluó la calidad de cada artículo seleccionado por parte de los dos investigadores utilizando la herramienta “Cochrane- Review Manager” para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios la cual incorpora los siguientes aspectos: generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y personal del estudio, cegamiento de los evaluadores del desenlace, manejo de datos perdidos, sesgo de reporte u otro tipo de sesgos. Para cada dominio, se describieron los procedimientos realizados por cada estudio, incluyendo citas textuales. Según la información extraída, los estudios se calificaron desde “bajo riesgo” a “alto riesgo. Cualquier desacuerdo se resolvió hasta alcanzar un consenso o de no encontrar con consenso se utilizó un tercer evaluador.

5.8 Análisis de los datos

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa RevMan 5.4. Los análisis se basaron en el modelo por protocolo utilizado originalmente por los ensayos clínicos incluidos. Se llevó a cabo un metaanálisis cuando los datos de dos o más estudios estaban disponibles para cada comparación principal: En 3/5 desenlaces se empleó el modelo de efectos fijos (disfunción orgánica, eventos trombóticos, sangrado mayor), y en los 2 restantes el de efectos aleatorios (mortalidad, oxigenación). Los datos continuos de eficacia se presentaron como una diferencia de medias estandarizada con IC del 95%. Asimismo, la inconsistencia (heterogeneidad) entre los estudios incluidos se evaluó mediante la valoración de los forest plot y la I^2 estadística. Se consideró heterogeneidad estadística baja si $I^2 \leq 40\%$, moderada si $I^2 = 30\%–60\%$, sustancial si $I^2 = 50\%–90\%$ y considerable si $I^2 = 75\%–100\%$ (95).

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

6.1 Calificación del riesgo del estudio

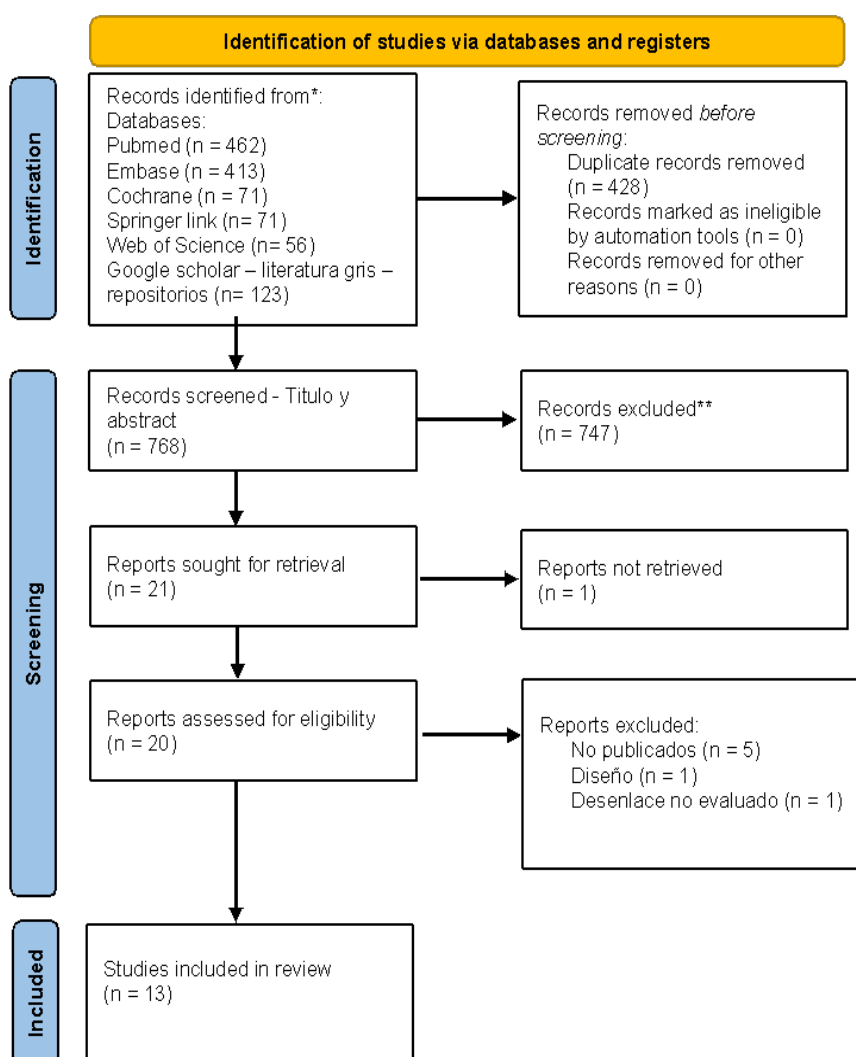
Nuestro estudio se adhiere a las regulaciones nacionales e internacionales existentes, incluyendo los lineamientos de buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y los principios éticos de la declaración de Helsinki.

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 Artículo 11 se considera una Investigación sin riesgo.

7. RESULTADOS

Este metaanálisis fue realizado de acuerdo a la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) y fue registrado en la base de datos de PROSPERO bajo el No. CRD4202344511.

Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA.



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

7.1 Descripción de los estudios

Nuestra búsqueda arrojó un total de 1196 estudios – ensayos clínicos (por título y abstract) realizada en 5 bases de datos: PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane, Springer Link, Web of Science, Google Scholar, literatura gris y repositorios.

Inicialmente se eliminaron 428 duplicados, para un total de 768 artículos. De estos se excluyeron 747, quedando 21 para revisión completa (por 2 evaluadores), excluyendo 8 por no publicación, diseño no adecuado (casos y controles) y desenlace no evaluado entre otros, finalizando con 13 estudios incluidos en la revisión ^{Tabla 1}.

El total de pacientes incluidos en los estudios seleccionados fue de 6527, distribuidos así: 3351 en el grupo de intervención (anticoagulación) y 3176 en el grupo control (tromboprofilaxis).

El estudio más grande incluido fue el REMAP CAP -ACTIVE-ATTACC ACTION con 1180 pacientes en el grupo de anticoagulación y 1046 pacientes en el grupo de profilaxis, contrastado con el estudio más pequeño BEMICOP, en el que se incluyeron 32 pacientes en el brazo de intervención y 33 en el del grupo control para un total de 65 participantes.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Autor	Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Blondon, Marc. The Swiss COVID-HEP. 2022	Pacientes con COVID-19 con dímero D>1000 ng/ml o críticamente enfermos con seguimiento a 30 días, reclutados en 2 hospitales universitarios (Geneva, Lausanne) y 2 hospitales no universitarios (Sion, Locarno) de Suiza entre Abril 2020 a Junio 2021	Dosis terapéutica enoxaparina 1 mg/kg 2 veces/día	Dosis baja o intermedia de anticoagulante (enoxaparina o HNF) enoxaparina (20 mg si 40–49.9 kg, 40 mg si 50–99.9 kg, 60 mg si ≥100 kg), o HNF SC (5000 IU 2 veces/día si <100 kg, 3 veces/día si ≥100 kg)	Mortalidad a los 30 días por todas las causas (tromboembolismo venoso, trombosis arterial (IAM, ECV isquémico), CID, con tamizaje para trombosis venosa profunda. Secundarios: * Eventos trombóticos Sangrado Mayor

Autor	Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Bohula, Erin A COVID-PACT. 2022	Mayores de 18 años de 34 centros de Estados Unidos con infección aguda por SARS-CoV-2 con síndrome respiratorio agudo severo, admitidos en UCI ≤ 96 horas antes de la aleatorización y que no tuvieran indicación de dosis plena de anticoagulación.	Anticoagulación plena: HNF o Enoxaparina 1 mg/kg SC cada 12 hr (si $CrCl \geq 30$ ml/min)	Anticoagulación profiláctica – Heparina 5000 U SC 3 veces/día o Enoxaparina 30-40 mg SC/día (si $CrCl \geq 30$ ml/min)	<p>Muerte atribuible a trombosis arterial o venosa, embolia pulmonar, TVP clínicamente evidente, IAM tipo 1, ECV isquémico, evento embólico sistémico o isquemia aguda de las extremidades o TVP clínicamente silenciosa a los 28 días.</p> <p>Secundario: Eventos tromboticos arteriales y venosos clínicamente evidentes excepto TVP clínicamente silenciosa</p> <p>Sangrado fatal o potencialmente mortal (intracraneal, intrapericárdico con taponamiento asociado con inestabilidad hemodinámica que requirió intervención o resultó en transfusión de al menos 4 U durante 24 horas.</p>
Isaac Chambers, MD,1 Sanjana Dayal,	Pacientes críticos adultos en UCI	Enoxaparina 1 mg/kg si $IMC < 30$ m2 SC o 0,5 mg/Kg si $IMC > o$ igual a 30 m2 SC.	Enoxaparina 40 mg SC cada día si $IMC < 30$ m2 SC o 30 mg SC cada 12 horas o 40 mg SC cada 12 horas si $IMC > o$ igual a 30 m2 SC	<p>Mortalidad a los 30 días por todas las causas.</p> <p>Secundarios:</p> <p>Trombosis arterial o venosa, tiempo de transfusión, tiempo de intubación.</p> <p>Sangrado Mayor</p>
Lopes, Renato ACTION	Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 confirmado, con síntomas de más de 14 días antes de la aleatorización y dímero D elevado en 31 sitios en Brasil.	Anticoagulación terapéutica rivaroxaban (20 mg o 15 mg/día) o enoxaparina SC (1 mg/kg 2 veces/día) o heparina no fraccionada IV (hasta alcanzar una concentración de 0.3–0.7 IU/mL anti-Xa) para pacientes clínicamente inestables, seguido de rivaroxaban hasta el día 30.	<p>Anticoagulación profiláctica:</p> <p>Enoxaparina 40 mg SC cada 24 horas si $IMC < 40$ m2 SC o 30 mg SC cada 12 horas o 40 mg SC cada 12 horas o 60 mg SC cada 24 horas si $IMC > o$ igual a 40 m2 SC</p> <p>HNF 5000 U SC cada 8-12 horas o 7500 U SC cada 8-12 horas si $IMC > o$ igual a 40 m2.</p> <p>Fondaparinux 2.5 mg SC/día</p>	<p>Primario: Compuesto de tiempo hasta la muerte, tiempo de hospitalización, necesidad de oxígeno suplementario en los siguientes 30 días.</p> <p>Secundarios: Tromboembolismo venoso, IAM, ECV (isquémico y hemorrágico), embolismo sistémico.</p> <p>Sangrado mayor o sangrado menor clínicamente relevante (hasta el día 30)</p>

Autor	Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
María Marcos-Jubilar, Francisco Carmona-Torre	Pacientes adultos hospitalizados con CURB65 2 puntos o menos y saturación de oxígeno de 90% o más, con dímero D mayor a 500 ng/mL.	Dosis terapéutica de Bemiparina 115 UI/kg/día ajustado al peso corporal (7500 UI para pacientes entre 50 y 70 kilogramos; 10.000 UI para pacientes entre 71 y 100 kg ;12500 UI para pacientes que pesaran más de 100 kg) Por un periodo mínimo de 10 días.	Dosis profiláctica estándar de bemiparina 3,500 UI/día	<p>Compuesto de: Mortalidad, admisión en UCI, necesidad de soporte ventilatorio, desarrollo de SDRA moderado o severo, trombosis venosa o arterial a los 10 días.</p> <p>Secundarios: los primarios por aparte a los 10 y 30 días, negativización de la PCR, egreso hospitalario a los 10 días, sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante de acuerdo con las guías de la sociedad internacional de Hemostasia.</p>
Morici Nuccia	Adultos hospitalizados con COVID 19 no críticos.	Enoxaparina 40 mg subcutánea cada 12 horas.	Enoxaparina 40 mg subcutánea cada día.	<p>Incidencia de tromboembolismo venoso.</p> <p>Secundarios: eventos adversos (compuesto de muerte, trombosis venosa, uso de ventilación mecánica, ictus, IAM e ingreso en UCI), SOFA, niveles PCR, dímero D, IL-6 y troponina, SDRA, duración de la estancia hospitalaria, cambios en la función del ventrículo derecho entre el ingreso y el seguimiento, combinación de muerte, ECV e IAM a los 30 días.</p> <p>Sangrado mayor</p> <p>Eventos hemorrágicos tipos 3 y 5.</p> <p>Trombocitopenia inducida por heparina.</p>
Nuria Muñoz-Rivas	Adultos con COVID 19 hospitalizados, no críticos, que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios: SaO2 menor o igual a 94%, dímero D > 1000 g/L, PCR > 150 mg/dL, pg/mL, IL 6 > 40 pg/mL,	Tinzaparina dosis intermedia (100 UI/k), terapéutica (175 UI/kg)	Tinzaparina dosis profiláctica 4500 UI SC cada día.	<p>Compuesto de: Mortalidad, necesidad de soporte ventilatorio invasivo y no invasivo, uso de cánula de alto flujo, trombosis venosa o arterial a los 30 días.</p> <p>Sangrado Mayor y no mayor clínicamente relevante.</p>
Perepu, Usha S 2021	Hospitalizados con diagnóstico de COVID 19 > 18 años en 3 centros en USA: Universidad de Iowa, Gunderson Health System y la Universidad del	Dosis intermedia de enoxaparina 1 mg/kg SC día si IMC <30 o 0.5 mg/kg SC 2 veces/día si IMC ≥30	Dosis profiláctica estándar 40 mg SC enoxaparina si IMC <30 y 30 mg o 40 mg SC 2 veces al día si ≥30.	<p>Primario: Mortalidad a los 30 días.</p> <p>Secundario: Lesión renal aguda CrCl <30 ml/min, trombosis venosa o arterial</p> <p>Sangrado mayor o menor</p>

Autor	Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
	estado de Louisiana - Health Shreveport			
REMAP-CAP Investigators. 2021	Pacientes críticos y no críticos hospitalizados que estuvieron en la UCI por menos de 48 h y en hospitalización por menos de 72 h	Dosis terapéutica de anticoagulación (heparina)	Trombopprofilaxis farmacológica de acuerdo con las dosis usadas localmente.	Días libres de soporte orgánico al día 21
Sadeghipour, Parham. INSPIRATION. 2021	Pacientes en UCI en los primeros 7 días desde su hospitalización en 10 centros académicos en Irán.	Dosis intermedia – enoxaparina 1mg/kg/día	Dosis estándar de anticoagulación (profilaxis) – enoxaparina 40 mg/día o heparina no fraccionada si había compromiso renal.	<p>Primarios: Compuesto de enfermedad tromboembólica venosa, trombosis arterial, manejo con ECMO, mortalidad por todas las causas.</p> <p>Secundarios: Mortalidad por cualquier causa, tromboembolismo venoso y días libres de soporte ventilatorio</p> <p>Sangrado mayor, trombocitopenia severa (conteo de plaquetas <20 ×10³/μL)</p>
Salivonchik D., Stoma I.	Pacientes hospitalizados con neumonía por COVID	Dosis intermedia y terapéutica de anticoagulantes en el grupo de alto riesgo.	Trombopprofilaxis en grupo de alto y moderado riesgo.	Supervivencia, trombosis, sangrado.
Sholzberg, Michelle. RAPID. 2021	Adultos hospitalizados con COVID-19 y niveles elevados de dímero D dentro de los 5 primeros días de la admisión (28 hospitales en 6 países)	Dosis terapéutica de HBPM o HNF hasta el alta hospitalaria, el día 28 o la muerte.	Dosis profiláctica de heparina (HBPM: tinzaparina, enoxaparina o dalteparina o HNF).	<p>Primario: Compuesto de muerte, ventilación mecánica invasiva y no invasiva o ingreso a UCI evaluada hasta los 28 días.</p> <p>Secundarios:</p> <p>*Cualquier causa de muerte</p> <p>*Compuesto de cualquier causa de muerte o ventilación mecánica y tromboembolismo venoso.</p> <p>Sangrado Mayor</p>

Autor	Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Spyropoulos, Alex C. HEP-COVID. 2021	<p>Adultos hospitalizados >18 años, no embarazadas con diagnóstico de COVID-19 (por frotis nasal o pruebas serológicas) en 12 centros de Estados Unidos.</p> <p>Requisito de O2 suplementario</p> <p>Nivel de Dímero D en plasma (>4 veces el límite superior) o puntuación de coagulopatía por sepsis de 4 o más)</p>	Dosis terapéutica de enoxaparina 1mg/kg SC 2 veces/día si CrCl 30 mL/min/1.73 m ² o 0.5 mg/kg si CrCl 15-29 mL/min/1.73 m ² .	Profilaxis estándar o dosis intermedia de HBPM o heparina no fraccionada 22 500 IU SC, enoxaparina 30 mg o 40 mg SC 1-2 veces/día o dalteparina 2500 IU o 5000 UI SC/día	<p>Primario: Tromboembolismo venoso (TVP de extremidades superiores o inferiores, trombosis de vena esplácnica, embolismo pulmonar sintomático, trombosis seno cavernoso) tromboembolismo arterial (IAM, ECV isquémico), muerte por cualquier causa</p> <p>Secundarios: Incluye el resultado primario compuesto dentro de los 14 días posteriores a la admisión, progresión a síndrome de distress respiratorio agudo, fibrilación auricular de novo, falla renal aguda, paro cardiorespiratorio no fatal, IOT, ECMO, re hospitalización en los siguientes 30 ± 2 días.</p> <p>Sangrado Mayor</p>

SC Subcutáneo CrCl Creatinine clearance (depuración de creatinina) IAM Infarto Agudo de miocardio ECV Evento cerebro vascular IOT Intubación orotraqueal ECMO Oxigenación por membrana extracorpórea TVP Trombosis venosa profunda

7.2 Evaluación del riesgo de sesgo

Utilizamos la herramienta “Cochrane- Review Manager” para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos **Figura 2 y 3**. Esta evaluación se realizó de manera independiente por dos revisores (AN, AB) ⁽¹⁹⁾.

La mayoría de los estudios 12/13 describieron un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia (bajo riesgo), excepto el HEP-COVID en el que no se especifica esta aleatorización.

Ocultamiento de la asignación: Sólo 4 estudios lo describen en su parte metodológica - bajo riesgo: COVID-PACT (Bohula), COVID-HEP (Blondon), INSPIRATION (Sadeghipour) y Salivonchik D; los demás no la realizan (alto riesgo) pudiendo prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección, y uno de ellos no describe el método de ocultación- riesgo incierto HEP-COVID (Spyropoulos).

Cegamiento de los participantes y del personal: Solo se realizó en 2 estudios, el ACTION y el HEP-COVID (Spyropoulos), considerándose los demás estudios como de alto riesgo en este aspecto.

Cegamiento de los evaluadores: Este dominio se consideró de bajo riesgo solamente en 4 estudios en los que fue reportado COVID-HEP (Blondon), INSPIRATION (Sadeghipour) y Salivonchik D y HEP-COVID (Spyropoulos). En 7 estudios se consideró de alto riesgo y en los 2 restantes como riesgo incierto, ya que los estudios no abordaron este ítem.

Datos incompletos (sesgo de desgaste): En 6/13 estudios no se hizo referencia alguna a las razones para los abandonos o los datos de desenlace incompletos en los ensayos clínicos (alto riesgo). En otros 6 estudios, no se encontraron datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación de 'bajo o alto riesgo'. En 5 de ellos se consideró de bajo riesgo toda vez que no hay datos de resultado faltantes.

Notificación selectiva de los resultados: En 5 estudios REMAP-CAP, Nuria Muñoz-Rivas, Morici Nuccia, María Marcos-Jubilar, Francisco Carmona-Torre, RAPID (Sholzberg) se describieron todos los resultados preespecificados que son de interés para la revisión (bajo riesgo). En 4 de ellos, no se describieron todos los resultados primarios del estudio (alto riesgo), y en los 4 estudios restantes, no hubo información suficiente para permitir una evaluación (riesgo indeterminado).

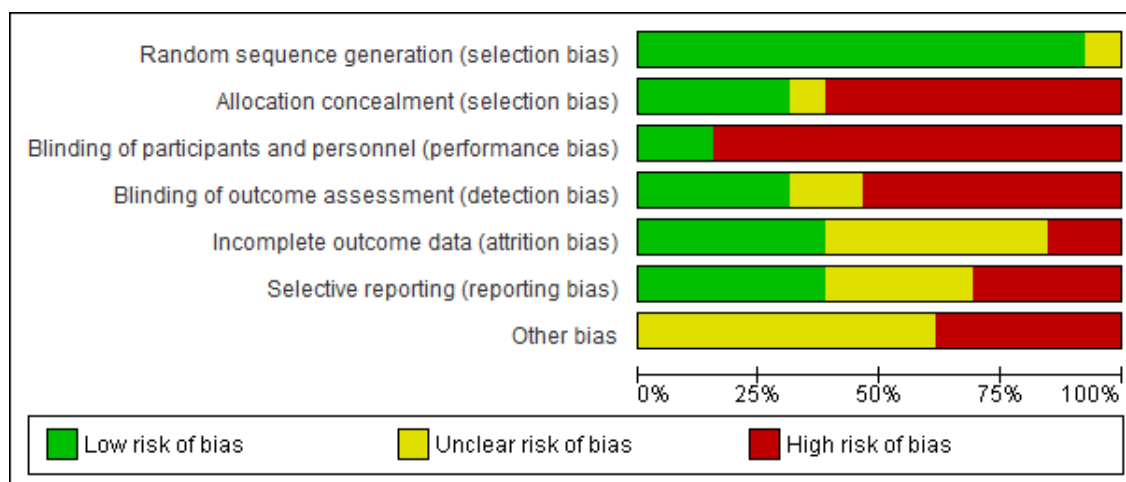
Otros sesgos: Todos los estudios se consideran como de alto riesgo o riesgo indeterminado.

La mayoría de los estudios incluidos (77%) se consideraron con alto riesgo de sesgo. La evidencia fue de calidad baja; las principales limitaciones de todos los estudios fueron el alto riesgo de sesgo debido al informe deficiente de los métodos de estudio y la imprecisión importante²⁸.

Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo: juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Blondon, Marc. 2022	+	+	-	+	?	?	?
Bohula, Erin A. 2022	+	+	-	-	?	-	?
Isaac Chambers, MD,1 Sanjana Dayal,	+	-	-	?	+	-	-
Lopes, Renato ACTION	+	-	+	-	?	-	?
María Marcos-Jubilar, Francisco Carmona-Torre	+	-	-	-	+	+	-
Morici Nuccia	+	-	-	-	+	+	-
Nuria Muñoz-Rivas	+	-	-	-	-	+	?
Perepu, Usha S 2021	+	-	-	-	?	?	?
REMAP-CAP Investigators. 2021	+	-	-	-	+	+	-
Sadeghipour, Parham 2021	+	+	-	+	?	?	?
Salivonchik D., Stoma I.	+	+	-	+	-	-	?
Sholzberg, Michelle 2021	+	-	-	?	+	+	-
Spyropoulos, Alex C. 2021	?	?	+	+	?	?	?

Figura 4. Gráfico de riesgo de sesgo. Juicio de los revisores sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentaje en todos los estudios incluidos.



7.3 Efecto de las Intervenciones

En 3/5 desenlaces se empleó el modelo de efectos fijos (disfunción orgánica, eventos trombóticos, sangrado mayor), y en los 2 restantes el de efectos aleatorios (mortalidad, oxigenación). Para el análisis de la información, la prueba estadística aplicada fue la de Mantel Hanzel e índice de Higgins, que describe la heterogeneidad de los estudios incluidos. El grado de heterogeneidad se clasificó según el índice de Higgins como I^2 : baja 0-24.9%, moderada 25%-49.9%, alta 50-74.9% y muy alta 75%-100% ².

7.4 Desenlaces

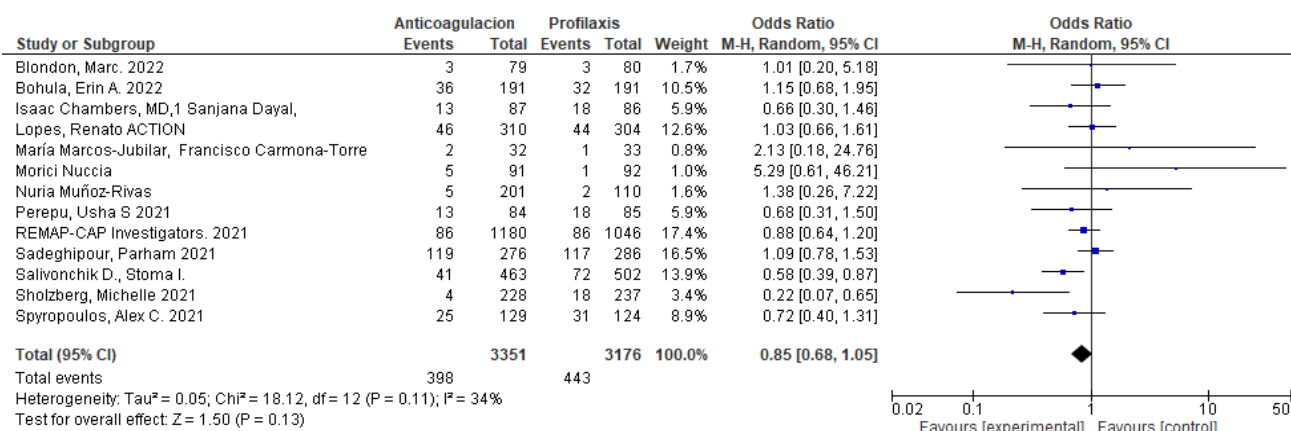
7.4.1 Desenlace Primario

i. Mortalidad

En el metaanálisis en el que incluimos 13 estudios, en el desenlace primario evaluado – mortalidad, se incluyeron un total de 3351 pacientes en el grupo de anticoagulación plena, donde se presentaron 398 eventos y 3176 integrantes en el grupo control con 443 eventos.

Se encontró una heterogeneidad del 34% (moderada-intermedia) para este desenlace, con una tendencia a la disminución de la mortalidad del 15% con un IC 0.85 [0.68, 1.05], que hace que el resultado no sea estadísticamente significativo.

Gráfica 1. Forest Plot. Desenlace principal - Mortalidad



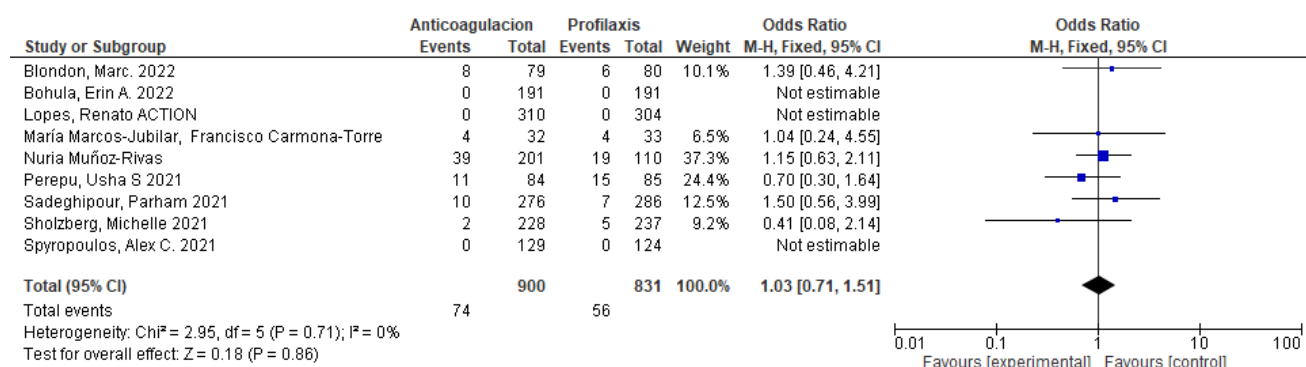
Fuente: Cálculos propios - REVMAN

7.4.2 Desenlaces secundarios

i. Disfunción Orgánica

La disfunción orgánica se evaluó en 9 de 13 estudios, presentándose en 74 de 900 pacientes del grupo intervención y en 56 de 831 del grupo control; aquí se ve claramente la homogeneidad con un $I^2=0\%$, un IC 1.03 [0.71, 1.51] que no denota diferencia entre ambos grupos comparados, lo que nos permite concluir que este desenlace tampoco fue estadísticamente significativo.

Gráfica 2. Forest Plot. Desenlace secundario- Disfunción Orgánica

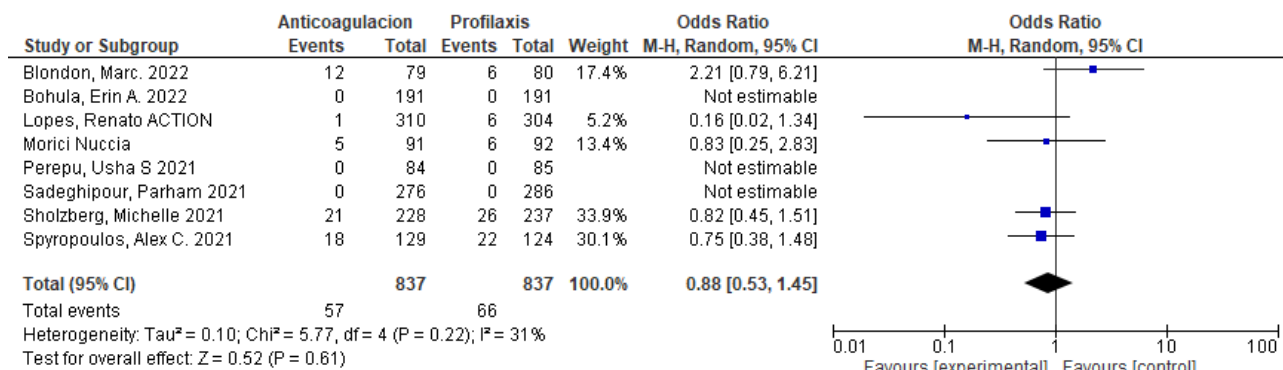


Fuente: Cálculos propios - REVMAN

ii. Oxigenación

Este desenlace fue evaluado en 8 de 13 estudios, en los que se incluyeron 837 pacientes en cada grupo, presentándose 57 eventos en el grupo anticoagulación y 66 en el de tromboprofilaxis. Con un $I^2=31\%$ se encuentra una heterogeneidad moderada, con un IC 0.88 [0.53, 1.45], donde la intervención redujo las oportunidades de requerimiento de soporte ventilatorio en un 88% con respecto a las oportunidades en el grupo control (tendencia a la reducción de la necesidad de requerimiento de soporte ventilatorio). Este resultado se considera estadísticamente no significativo.

Gráfica 3. Forest Plot. Desenlace secundario - Oxigenación

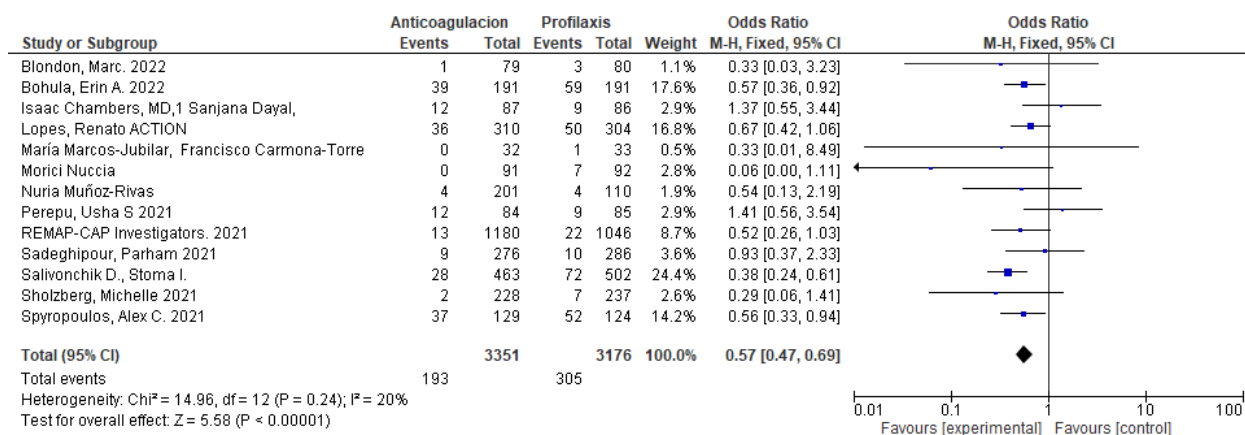


Fuente: Cálculos propios - REVMAN

iii. Eventos Trombóticos

Este desenlace fue incluido en los 13 estudios, donde se presentaron 193 y 305 eventos en el grupo de intervención-anticoagulación y trombopprofilaxis respectivamente. Baja heterogeneidad con un I²=20%, IC 0.57 [0.47, 0.69] con una tendencia a la disminución de eventos trombóticos del 43%, estadísticamente significativo, a favor de la terapia anticoagulante.

Gráfica 4. Forest Plot. Desenlace secundario - Eventos Trombóticos

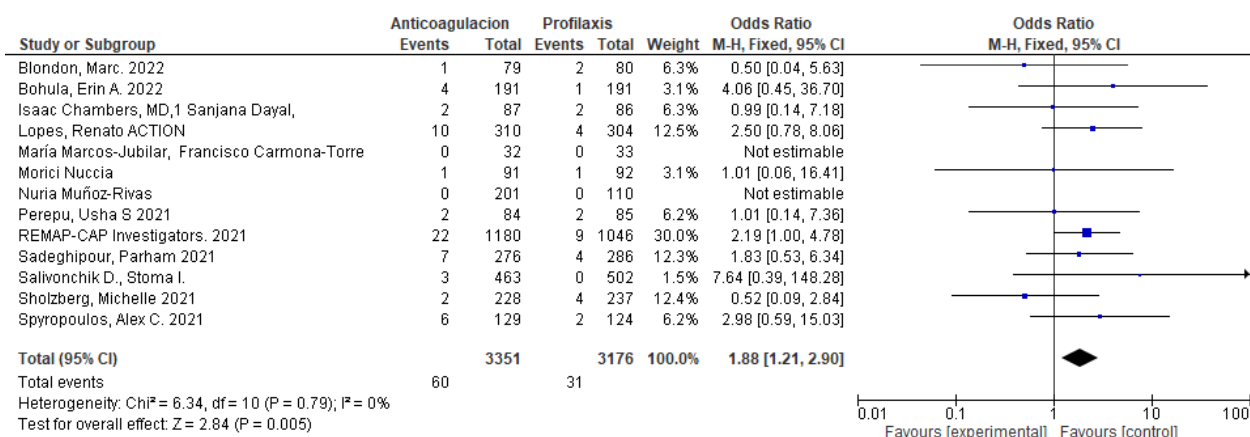


Fuente: Cálculos propios - REVMAN

iv. Sangrado mayor

En este desenlace se incluyeron en su totalidad los estudios evaluados. Esta condición se presentó en 60 participantes del grupo intervención y en 31 del grupo control; aquí podemos observar la homogeneidad de estos con un $I^2=0\%$, concluyendo que la tromboprofilaxis tiene un efecto protector en los estudios con un IC 1.88 [1.21, 2.90], indicándonos que las oportunidades de sangrado mayor fueron casi el doble que las del grupo control (el riesgo de sangrado aumenta 88% en el grupo de intervención), siendo este resultado estadísticamente significativo.

Gráfica 5. Forest Plot. Desenlace secundario - Sangrado Mayor



Fuente: Cálculos propios – REVMAN

8. DISCUSIÓN

Nuestro metaanálisis incluyó 13 ensayos clínicos aleatorizados, en su mayoría no ciegos de pacientes hospitalizados con COVID-19. Encontramos importantes diferencias en las muestras, por un lado gran variación en el número de pacientes incluidos en cada estudio (desde 65 hasta más de 2000) y por otro, diseño de los estudios con respecto a los medicamentos utilizados (heparina sódica, distintas heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes orales directos), tiempo de seguimiento, criterios de inclusión y dosis, teniendo en cuenta que en algunos se utilizaron dosis intermedias de anticoagulante como en el de Muñoz Rivas (PROTHROMCOVID); además, ninguno coincide en el tiempo de aleatorización (no hubo uniformidad), la mortalidad no se evaluó al mismo tiempo (por ejemplo, en algunos casos en el día 10 o en otros a los 21 o 30 días, inclusive al alta hospitalaria).

Ahora bien, es importante tener en cuenta que la mayoría de los estudios iniciaron el reclutamiento de pacientes del 2020 al 2021 y unos pocos al 2022 (COVID-PACT), sin encontrarse aclaración sobre estados de vacunación (variable ajustada) de los participantes que claramente influiría en los desenlaces, principalmente mortalidad. Así mismo cabe mencionar que después de la llamada “primera ola del COVID-19”, se inicia con el uso de corticosteroides como manejo inicial del paciente con COVID, que se vería reflejado en el descenso en las cifras de mortalidad, variable que solo fue nombrada en el estudio COVID-HEP.

Con respecto a la calidad de los estudios incluidos, hubo alto riesgo de sesgo de selección dado que en la gran mayoría no hubo cegamiento en la asignación. Tampoco hubo enmascaramiento entre los participantes y el personal con respecto a la intervención lo cual generó alto riesgo de sesgo de “performance”. Adicionalmente, se presentó alto riesgo de sesgo de detección ya que tampoco hubo cegamiento en la evaluación del desenlace.

Se encontró que hay una tendencia a la reducción de la mortalidad con el uso de anticoagulación y dosis intermedia de heparinas en pacientes hospitalizados con COVID-19 frente a la tromboprolifaxis, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo. La heterogeneidad entre los estudios fue aceptable con un I^2 del 34%. También se halló una tendencia a la mejoría en la oxigenación evaluada en la necesidad o no de iniciar soporte ventilatorio sin embargo este resultado tampoco fue estadísticamente significativo con una heterogeneidad aceptable entre los estudios incluidos.

Con respecto a la ocurrencia de disfunción orgánica no hubo diferencias significativas entre ambas intervenciones.

Estos hallazgos son similares a los observados en otras revisiones sistemáticas publicadas hasta la fecha. Sin embargo, así como ocurrió en otras revisiones sistemáticas previas, sí se encontró reducción en la ocurrencia de eventos trombóticos en el grupo de pacientes que recibió anticoagulación de forma estadísticamente significativa en alrededor de un 50%, con un número necesario a tratar (NNT) pero con un incremento en el riesgo de sangrado mayor que fue evaluado de forma similar entre los estudios.

En todos los casos la heterogeneidad entre los estudios fue menor del 35%.

Excluimos a pacientes críticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos, sin embargo, para el análisis se incluyó uno en el cual la tercera parte de la población fue admitida a cuidados intensivos.

Con base a estos hallazgos, los consensos y guías de manejo en la actualidad recomiendan la anticoagulación en pacientes hospitalizados, moderadamente enfermos y críticos, basados en la oxigenación y en algunos casos en los valores de dímero D, si hay riesgo de progresión de la enfermedad y no hay contraindicación para la misma.

Cinco de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos analizaron la importancia de los valores de dímero D como marcador sustituto de la gravedad de la COVID 19. Sin embargo, análisis de subgrupos basados en un corte de dímero D mayor o igual a 2 veces el límite superior de la normalidad no discriminaron a los pacientes en los que la anticoagulación podría mostrar un beneficio frente a la supervivencia.

En conclusión, dentro de las fortalezas de esta revisión se encuentra la heterogeneidad aceptable entre los estudios, que solo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados lo que redujo el riesgo de sesgos, se condujo y analizó de acuerdo con las guías PRISMA, se hizo una búsqueda completa de la literatura incluyendo literatura gris.

Dentro de las limitaciones encontramos que la calidad de los estudios fue regular, con alto riesgo de presentación de algunos sesgos. No incluimos un subanálisis con la comparación de heparinas a dosis intermedias (incluidas en el grupo de dosis terapéutica para los objetivos analizados) con respecto a la tromboprolifaxis usual. Además, tampoco diferenciamos los distintos tipos de anticoagulación (heparinas, fondaparinux, inhibidores directos de la trombina

y el factor Xa) entre sí teniendo en cuenta sus distintos mecanismos de acción y los efectos antiinflamatorios conocidos de las heparinas que pueden traducirse en su superioridad frente a otros anticoagulantes. Por otro lado, tampoco se diferenció entre pacientes críticos y no críticos, teniendo en cuenta que las definiciones pueden variar entre países y que manejos como las cánulas de alto flujo muchas veces no son tenidos en cuenta como “soporte ventilatorio” a pesar del alto flujo que proporcionan.

Dado que los estudios datan de distintos momentos de la pandemia, no se diferenció en ellos qué pacientes contaban con algunas de las dosis de vacunación que se utilizaron desde el 2021. En general, al respecto de esto último, deberían reevaluarse estos resultados en la actualidad a la luz de la presencia de esquemas completos de vacunación, teniendo en cuenta el menor riesgo de progresión a falla ventilatoria, disfunción orgánica y mortalidad ya demostrados con esta intervención.

9. CONCLUSIONES

A través de esta revisión sistemática con metaanálisis podemos concluir que si bien hay una tendencia a disminuir el riesgo de mortalidad y disfunción orgánica con el uso de la anticoagulación terapéutica o a dosis intermedias en pacientes que cursen con infección por SARS-CoV-2 y requieran hospitalización (en el escenario no crítico o crítico), estas diferencias aún no han demostrado ser estadísticamente significativas.

Es claro que el uso de anticoagulación frente a la tromboprofilaxis es superior en reducir el riesgo de eventos trombóticos arteriales o venosos. Sin embargo, se asocia también con aumento en el riesgo de sangrado mayor de forma significativa por lo cual se deberá continuar individualizando esta decisión de acuerdo a criterio médico teniendo en cuenta niveles de dímero D y condiciones propias del paciente que pudieran de forma independiente incrementar el riesgo de sangrado.

10. AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias por su gran paciencia, apoyo incondicional e infinito amor...

A Juan Daniel y Daniel.... Mis grandes amores.

11. CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
2. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*. diciembre de 2020;95(12):1578-89.
3. Kamel AM, Sobhy M, Magdy N, Sabry N, Farid S. Anticoagulation outcomes in hospitalized Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Rev Med Virol*. mayo de 2021;31(3):e2180.
4. McBane RD, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA, et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. noviembre de 2020;95(11):2467-86.
5. Morales OS, Levi MO, Martínez I, Gamba N, Rubio A, Cortez J, et al. Anticoagulación en COVID-19, ¿qué sabemos hoy y qué falta definirse?: una revisión crítica del Comité Vascular Asoneumocito. *Rev Colomb Neumol*. 2020;32(1):98-114.
6. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. marzo de 2021;159(3):1182-96.
7. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. abril de 2020;18(4):844-7.
8. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213964/>
9. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost JTH*. junio de 2020;18(6):1517-9.
10. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. diciembre de 2020;26:1076029620938149.

11. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost JTH*. julio de 2020;18(7):1738-42.
12. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. julio de 2020;50(1):54-67.
13. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH*. mayo de 2020;18(5):1023-6.
14. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin Transl Sci*. noviembre de 2020;13(6):1087-95.
15. Parisi R, Costanzo S, Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost*. junio de 2021;47(4):372-91.
16. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, 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*. 27 de abril de 2021;325(16):1620-30.
17. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost JTH*. septiembre de 2021;19(9):2225-34.
18. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 26 de agosto de 2021;385(9):777-89.

19. Pakhale, S. *et al.* (2014) *Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients*, *The Cochrane database of systematic reviews*. U.S. National Library of Medicine. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078574/> (Accessed: May 7, 2023).
20. Aranzazu Ceballos, A. D., Marín Cárdenas, J. S., Gallego González, D., & Donado Gómez, J. H. (2023). Análisis de la heterogeneidad en revisiones sistemáticas de cardiología publicadas entre 2000-2005 y 2011-2016. *Medicina UPB*, 42(1), 37–48. <https://doi.org/10.18566/medupb.v42n1.a06>
21. Kohansal Vajari M, Shirin M, Pourbagheri-Sigaroodi A, Akbari ME, Abolghasemi H, Bashash D. COVID-19-related coagulopathy: A review of pathophysiology and pharmaceutical management. *Cell Biol Int*. septiembre de 2021;45(9):1832-50.
22. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. junio de 2020;127:104362.
23. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 10 de febrero de 2016;19(2):181-93.
24. Li SW, Wang CY, Jou YJ, Huang SH, Hsiao LH, Wan L, et al. SARS Coronavirus Papain-Like Protease Inhibits the TLR7 Signaling Pathway through Removing Lys63-Linked Polyubiquitination of TRAF3 and TRAF6. *Int J Mol Sci*. 5 de mayo de 2016;17(5):678.
25. Henry BM, Oliveira MHS de, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 de julio de 2020;58(7):1021-8.
26. Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med*. mayo de 2016;26(4):297-303.

27. Higgins JPT, Cochrane Collaboration, editores. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Second edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2020. (Cochrane book series).
28. Jpt H, Pt J, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [Internet]. Cochrane.org. [citado el 13 de julio de 2023]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
29. Kohansal Vajari M, Shirin M, Pourbagheri-Sigaroodi A, Akbari ME, Abolghasemi H, Bashash D. COVID-19-related coagulopathy: A review of pathophysiology and pharmaceutical management. *Cell Biol Int.* septiembre de 2021;45(9):1832-50.
30. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* junio de 2020;127:104362.
31. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 10 de febrero de 2016;19(2):181-93.
32. Li SW, Wang CY, Jou YJ, Huang SH, Hsiao LH, Wan L, et al. SARS Coronavirus Papain-Like Protease Inhibits the TLR7 Signaling Pathway through Removing Lys63-Linked Polyubiquitination of TRAF3 and TRAF6. *Int J Mol Sci.* 5 de mayo de 2016;17(5):678.
33. Henry BM, Oliveira MHS de, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 1 de julio de 2020;58(7):1021-8.
34. Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med.* mayo de 2016;26(4):297-303.
35. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolotti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells.* 13 de octubre de 2022;11(20):3214.

36. Owen Ng Tsai H. Pharmacological Review of Anticoagulants. En: Kelleni M, editor. Anticoagulation Drugs - the Current State of the Art [Internet]. IntechOpen; 2020 [citado 9 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/anticoagulation-drugs-the-current-state-of-the-art/pharmacological-review-of-anticoagulants>
37. CIMA :: FICHA TECNICA ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml SOL INY EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 10 de agosto de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/02206014/FT_02206014.html
38. Higgins JPT, Cochrane Collaboration, editores. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Second edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2020. (Cochrane book series).

Anexo. Estrategias de Búsqueda

EMBASE 413 estudios

(('coronavirus disease 2019'/exp OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus epidemic' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid 19' OR 'covid 19 induced pneumonia' OR 'covid 2019' OR 'covid-10' OR 'covid-19' OR 'covid-19 induced pneumonia' OR 'covid-19 pneumonia' OR 'covid19' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'sars coronavirus 2 pneumonia' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov-2 pneumonia' OR 'sars-cov2 disease' OR 'sars-cov2 infection' OR 'sarscov2 disease' OR 'sarscov2 infection' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2' OR 'coronavirus disease 2010' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'coronavirus disease 2019 pneumonia' OR 'coronavirus disease-19' OR 'coronavirus infection 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'new coronavirus pneumonia' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infected pneumonia' OR 'novel coronavirus infection 2019' OR 'novel coronavirus pneumonia' OR 'paucisymptomatic coronavirus disease 2019' OR 'severe acute respiratory syndrome 2' OR 'severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia' OR 'severe acute respiratory syndrome cov-2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection') AND ('anticoagulant agent'/exp OR 'anti coagulant' OR 'anti coagulant agent' OR 'anti coagulant drug' OR 'anti coagulating agent' OR 'anticoagulant' OR 'anticoagulant agent' OR 'anticoagulant drug' OR 'anticoagulants' OR 'anticoagulating agent' OR 'anticoagulation agent' OR 'anticoagulative agent' OR 'antithrombotic' OR 'antithrombotic agent' OR 'antithrombotic drug' OR 'oral anticoagulant' OR 'oral anticoagulant agent') AND ('mortality'/exp OR 'mortality' OR 'mortality model' OR 'respiratory failure'/exp OR 'deficiency, respiration' OR 'respiration deficiency' OR 'respiration disturbance' OR 'respiration failure' OR 'respiration insufficiency' OR 'respiratory deficiency' OR 'respiratory disturbance' OR 'respiratory dysfunction' OR 'respiratory failure' OR 'respiratory insufficiency' OR 'respiratory tract insufficiency' OR 'multiple organ failure'/exp OR 'septic shock'/exp OR 'sepsis-associated hypotension' OR 'septic shock' OR 'septicaemic shock' OR 'septicemic shock' OR 'shock, septic') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial'

OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled')

PUBMED 462 estudios

1,anticoagulation in covid-19,, "Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, in the last 5 years", ("anticoagulants"[Pharmacological Action] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[All Fields] OR "anticoagulant"[All Fields] OR "anticoagulate"[All Fields] OR "anticoagulated"[All Fields] OR "anticoagulating"[All Fields] OR "anticoagulation"[All Fields] OR "anticoagulations"[All Fields] OR "anticoagulative"[All Fields]) AND ("covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter]))",634,18:13:06

COCHRANE 71 estudios

((("RESPIRATORY FAILURE" or "SEPTIC SHOCK" or "MULTIPLE ORGAN FAILURE" or MORTALITY) and COVID 19 and ANTICOAGULANT). af.

Usted buscó:

("RESPIRATORY FAILURE" or
"SEPTIC SHOCK" or "MULTIPLE
ORGAN FAILURE" or MORTALITY)
and COVID 19 and
ANTICOAGULANT).af.