



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA**

Reto de la terapia anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular previa a la infección por SARS-CoV2 que ameritaron hospitalización por COVID -19 en el centro Médico ABC

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:
DR. ALEJANDRO MORENO GUILLEN

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. VICTOR MANUEL ÁNGEL JUÁREZ

ASESOR DE TESIS
DRA. PAOLA ROMANO ALBORNOZ

ASESOR ESTADÍSTICO:
DRA. MARÍA ELENA SOTO LOPEZ

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. PAOLA ROMANO ALBORNOZ

Asesor de Tesis

DRA. MARÍA ELENA SOTO LOPEZ

Asesor Estadístico

DR. VICTOR MANUEL ÁNGEL JUÁREZ

Profesor Titular del curso de Cardiología

Centro Médico ABC

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina.

DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica

Centro Médico ABC

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

DR. ALEJANDRO MORENO

Residente de Cardiología

ALEJANDRO MORENO GUILLÉN

Médico Residente del Departamento de Cardiología . Centro Médico ABC.

Teléfono: (663) 1315372 dr.alexmg11@gmail.com.

PAOLA VERONICA ROMANO ALBORNOZ

Médico Adscrito del Departamento de Unidad Coronaria. Especialista en Cardiología y Medicina Crítica. Centro Médico ABC.

Teléfono: (55) 51989649. paola.romano.md@gmail.com.

MARIA ELENA SOTO

Especialista en Medicina Interna y Reumatología Maestría y Doctorado en Ciencias Medicas Jefa de Investigación Linea Cardiovascular del Centro Médico ABC.

Teléfono: (55) 38880897. mesoto50@hotmail.com.

VICTOR ANGEL JUAREZ

Jefe del Departamento de Cardiología Centro Médico ABC.

Teléfono: (55) 12956908. vmangelj@abchospital.com.

Correspondencia :

Autor: Dr. Alejandro Moreno Guillen . The American British Cowdray Medical Center IAP. Dirección: Sur 136 No. 116, Colonia Las Américas, Delegación Álvaro Obregón. C.P. 01120. México, D.F. Teléfono: 5552308000. dr.alexmg11@gmail.com

DEDICATORIA :

A mis padres que siempre me apoyaron incondicionalmente para poder cumplir mis metas.

A mis hermanos por el apoyo que siempre me brindaron día a día en el transcurso de mi formación.

A la Dra. Paola Verónica Romano Albornoz y la Dra. María Elena Soto López por la dedicación, paciencia y comprensión. A mis maestros, el Dr. Moisés Levinstein, Dr. Hugo Coutiño, Dr. Gustavo Sánchez, Dr. Enrique Vallejo y el Dr. Ramon Villavicencio. A mis compañeros por el tiempo y esfuerzo que dedicaron a compartir sus conocimientos.

ÍNDICE

RESUMEN	7
I. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO	9
I.I Aspectos Epidemiológicos	9
I.II. Factores implicados en el desarrollo de fibrilación auricular	9
I.III. Tratamiento anticoagulante	10
I.IV Recomendaciones de la anticoagulación	10
I.V. Relación infección por COVID y trombosis	13
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
III. JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA	18
III.I. Magnitud	18
III.II. Trascendencia	18
III.IV. Viabilidad	19
IV. Pregunta de investigación	19
V. OBJETIVOS	19
V.I. Objetivo general	19
V.II. Objetivos específicos	19
VI. HIPOTESIS	20
VI.I. Hipótesis de trabajo	20
VI.II. Hipótesis nula	20
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	21
VII.I. Diseño	21
VII.II. Lugar y duración	21
VII.III. Universo del estudio	21
VII.IV. Tiempo de Estudio	21
VII.V Unidades de observación – participantes	21
VII.IV Criterios de inclusión	21
VII.VII Criterios de exclusión	21
VIII. TIPO MUESTREO RECOLECCIÓN DE DATOS	22

<i>VIII.I. Variables</i>	23
<i>VIII.II. Tipo de muestreo</i>	24
<i>IX. ANALISIS ESTADISTICO</i>	25
<i>X. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO</i>	26
<i>XI. RESULTADOS</i>	27
<i>XIII. DISCUSION Y CONCLUSIONES</i>	43
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	49

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN:

Objetivo: Evaluar si la fibrilación auricular valvular y no Valvular al ser una patología trombo génica puede incrementar el riesgo en pacientes con infección concomitante por COVID 19 y analizar si hay un reto en el manejo anticoagulante en pacientes que requirieron hospitalización Centro Médico ABC

Objetivos específicos

1. Evaluar el grado de control de la anticoagulación en los pacientes en tratamiento antagonistas de vitamina K o nuevos anticoagulantes orales.
2. Conocer la prevalencia de FA en pacientes que enfermaron con infección de COVID-19 y que requirieron manejo hospitalario
3. Se valorará factores de riesgo tromboembólico más prevalentes, de las comorbilidades y de la terapia farmacológica utilizada.
4. Evaluar riesgo de sangrado en pacientes que requieren anticoagulación y presentan manejo concomitante con antiagregantes plaquetarios.
5. Riesgo de sangrado mayor en pacientes anticoagulados relacionado con dosis de heparina de bajo peso molecular y niveles de dimero D

Justificación.

En la actualidad, la piedra angular del manejo de trombosis parece ligarse a la prevención y manejo con soporte de manera temprana y al egreso aun cuando hay mejoría del paciente. La identificación de factores de riesgo comórbidos es esencial ya que puede mejorar el pronóstico de este grupo de enfermos.

Material y métodos : Estudio retrospectivo realizado en el Centro Médico ABC observatorio, del 1° de febrero al 31 de junio del 2020. Se incluirán pacientes mayores de 18 años; con diagnóstico de fibrilación auricular Valvular y no Valvular de riesgo moderado, tratados con anticoagulación, que hayan sido hospitalizados por infección por COVID-19 en Centro Médico ABC observatorio. Se incluirán pacientes con infección por COVID 19 ingresados a hospitalización Centro Médico ABC Observatorio; Fibrilación auricular de riesgo moderado; Tratamiento anticoagulación previa con antagonistas Vitamina K o anticoagulantes orales nuevo;

Edad Mayor de 18 años. Se excluirán criterios de no-inclusión; Pacientes con infección por COVID que no requieren hospitalizaciones; Menores de 18 años; Contraindicación absoluta de anticoagulación; Sangrado mayor al inicio de tratamiento

Resultados y Conclusión.

Es un reto de gran importancia la anticoagulación en pacientes con COVID-19 y fibrilación auricular. Como se ha revisado, actualmente no existe un consenso de como llevar a cabo la anticoagulación en estos pacientes ya que se presentan con diferentes comorbilidades, diferente rango de edad, la gravedad de la enfermedad y diferentes alteraciones bioquímicas a tener en cuenta.

En estudios realizados en la población de Wuhan se observó que el 20% de los pacientes que se ingresaron a la unidad de cuidados intensivos presentaron eventos tromboembólicos, asociada a una elevada mortalidad, sin embargo se desconoce esta cifra en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular.

La evidencia sobre la coagulopatía y el riesgo de trombosis en pacientes con infección por COVID-19 es cada vez mayor, sin embargo existe poca evidencia de alta calidad sobre el manejo en pacientes con COVID-19 y fibrilación auricular. Los resultados de este estudio demuestran que paciente con niveles más elevados de dímero D, IL-6, cuenta más baja de plaquetas y niveles elevados de ferritina se asocian a mayores eventos de complicaciones como sangrado, sobre todo de tubo digestivo. Sin embargo consideramos que el manejo anticoagulante en estos pacientes se realice conforme a las recomendaciones de la era pre-COVID-19.

Palabras clave: Fibrilación auricular Valvular (FAV) Fibrilación auricular no Valvular (FANV) Anticoagulantes (ACO) Antagonistas Vitamina K (AvK) Anticoagulantes directos (ACOD) heparina de bajo peso molecular (HBPM) Índice de masa corporal (IMC)

I. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

I.I Aspectos Epidemiológicos

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, dentro del ambiente hospitalario. La prevalencia dentro de la población general es de aproximadamente el 1,5-2%, aumentando hasta el 5-15% en mayores de 80 años (1). El incremento de factores de riesgo cardiovascular varía mucho en función de los factores de riesgo tromboembólicos asociados, como el antecedente de ictus o accidente isquémico transitorio, hipertensión arterial, edad avanzada y diabetes. Además, los ictus asociados a FA son más graves que los de otras etiologías y son, en gran parte, responsables de la morbimortalidad asociada a la FA. Este riesgo debe ser cuantificado mediante la escala CHA₂DS₂ VASc (5).

La fibrilación auricular, afecta directamente en la morbilidad por el incremento de desarrollo de falla cardíaca e incremento de riesgo tromboembólico. La complicación de mayor relevancia clínica de la FA es el desarrollo de tromboembolismo arterial, que en el 75% de las ocasiones ocurre en la circulación cerebral. La fisiopatología sobre el incremento del riesgo embólico en la fibrilación auricular, se encuentra reportado como al menos dos criterios de la triada de Virchow para la formación de trombos como son la estásis sanguínea y conjuntamente un estado de hipercoagulabilidad. (2)

I.II. Factores implicados en el desarrollo de fibrilación auricular

Diferentes estudios (3) mencionan la relación entre estados trombogénesis y la inflamación. Donde las diferentes patologías que se presentan como estados inflamatorios, las alteraciones de la coagulación se encuentra relacionadas. Por ejemplo, En los pacientes con shock séptico y el desarrollo de coagulación intravascular diseminada. También en los pacientes con síndrome coronario agudo, liberación de factor titular a nivel de la placa, agregación planetaria y deterioro de los sistemas de coagulación. (2)

Es conocida la relación entre la proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda y un biomarcador de riesgo cardiovascular, podría estar implicada en la aparición de varios trastornos cardíacos (2). Se sabe que la inflamación aumenta la PCR y modula la función plaquetaria. Cabe destacar que también afecta a la cascada extrínseca de la coagulación y al sistema fibrinolítico potenciando la respuesta trombótica al daño vascular in vivo (2).

I.III. Tratamiento anticoagulante

Los diferentes tratamientos anticoagulantes como los antagonistas de la vitamina K para la prevención del Ictus asociado a FA y su impacto en la reducción de la morbilidad se han demostrado en diferentes ensayos clínicos. (5) La FA representa, por tanto, la primera causa de ictus cardioembólico en la práctica diaria, y supone una causa de ictus prevenible de la mayor relevancia en las estrategias de prevención y promoción de la salud a nivel poblacional (6).

Dadas las catastróficas consecuencias del ictus asociado a FA, existe consenso entre las diferentes sociedades científicas implicadas en su manejo en que la mejor profilaxis es la primaria, con el objetivo de evitar las graves consecuencias clínicas y sociales del ictus, y reducir el gran impacto económico del mismo sobre los sistemas de salud(6)

La eficacia del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K para la prevención del ictus asociado a FA y su impacto en la reducción de la mortalidad se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos, por lo que ha sido una prioridad en el manejo de esta arritmia el diseñar estrategias que incrementen su implementación en la práctica diaria (7,8). Diferentes monitoreos sobre los antagonistas de la vitamina k como la aparición de los anticoagulantes directos. Producen que estos fármacos a pesar de beneficio demostrado, se prescriban de forma ineficiente o poco monitorizado. A través de los años los nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD) se utilizan bajo esquemas de estratificación más simples, identificando a los pacientes con mayor riesgo de embolia o riesgo hemorrágico.

I.IV Recomendaciones de la anticoagulación

Las guías clínicas 2019 AHA/ACC/HRS en pacientes con fibrilación auricular (10) considera las recomendaciones:

1.Prevencción de Tromboembolismo en Fibrilación Auricular (FA)

Estas guías hacen énfasis en definir fundamentalmente la fibrilación auricular Valvular de la no valvular. La FA Valvular será aquella que se presente en el contexto de una estenosis mitral moderada a severa; presencia de una prótesis Valvular mecánica; y recordando que la

recomendación continua siendo hasta el momento la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K donde los anticoagulantes directos (ACOD) haciendo referencia a apixabán, rivaroxabán y dabigatrán) para ese contexto.

En el estudio RE-ALIGN (11) se revisaron puntos controversiales sobre los ACOD, incluidos por la American Heart Association (AHA).

1.- En los pacientes que requieran anticoagulación se debe establecer la tasa de filtrado glomerular y la función hepática. Estos parámetros deben ser medidos previo a la decisión de anticoagulación, así como seguimiento en consulta externa.

En los pacientes con falla renal crónica en estadio final requerimiento tratamiento sustitutivo existe una prevalencia mayor de fibrilación auricular y a su vez riesgo de sangrado. Diversos estudios y metanálisis demuestra que la anticoagulación de este grupo de pacientes con antagonistas de la vitamina K incrementa el riesgo de sangrado y por lo tanto no se asocian a una reducción en la mortalidad (11)

- Respecto al uso de ACOD en pacientes con falla renal la FDA aprobó el uso de apixabán en Estados Unidos. (12, 13,14). Posterior a la obtención de estos datos en Estados Unidos, se publicó un estudio de la base de datos Medicare Usa, comparando prospectivamente al apixabán dos veces al día en diferentes posologías, de 5 mg y 2.5 mg respectivamente Apixabán 2.5 mg y warfarina en pacientes en diálisis. Los resultados, fueron que la dosis de 5 mg de apixabán cada 12 horas se asociaba a menores tasas de embolismo y eventos vasculares cerebrales (EVC). También se evaluó la dosis de apixabán de 2.5 mg cada 12 horas siendo similar a la warfarin). Según este estudio en la enfermedad renal terminal y pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal es seguro la utilización de apixabán 5 mg cada 12 horas con mayor beneficio neto. Por lo tanto las guías de la AHA recomienda el uso de apixabán a este grupo de pacientes. (13,14)

Recomendaciones generales de ajuste de dosis de los DOACs según función renal y otros parámetros:

- En Fibrilación auricular No Valvular con indicación de anticoagulación (de acuerdo al CHA2DS2-VASc) en pacientes que tienen enfermedad renal crónica moderada a severa, se considera el uso de ACOD a dosis reajustada o reducida.

1. En pacientes con apixabán se recomienda que para bajar la dosis de 5 mg cada 12 horas se deben cumplir 2 de los siguientes 3 criterios: Creatinina sérica >1.5 mg/dl, peso menor a 60 kg y edad mayor a 80 años. En caso que el paciente cumpla con dichos criterios, se reduce la dosis a 2.5 mg cada 12 horas. No se debe reducir la dosis en pacientes con uno o ninguno de los criterios anteriores.

2. Dabigatrán 110 mg cada 12 horas en pacientes con Tasa de Filtración glomerular (TFG) de 30- 49ml/min o edad mayor a 75 años.

3. Rivaroxaban se reduce a 15 mg día en pacientes con TFG menor de 50 ml/min

En pacientes con falla renal crónica que tengan una TFG menor de 15 ml/min o en diálisis, la guía plantea que podría ser razonable el uso de Warfarina o apixabán, sin una evidencia fuerte, de momento para el uso para otros anticoagulantes orales directos.

Ahora en los pacientes con fibrilación auricular que están con Warfarina por reemplazo valvular mecánico, se mantiene la recomendación de terapia puente con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular en procedimientos que requieren interrupción de anticoagulación (Dado que representan un grupo con alto riesgo embólico), pero en pacientes sin reemplazo valvular mecánico el riesgo de tromboembolismo y sangrado deben evaluarse para definir el uso de terapia puente a partir de los resultados del estudio BRIDGE (en donde la mayoría de pacientes con riesgo bajo o intermedio, solo requieren la suspensión del anticoagulante unos días previos a la cirugía y no requieren terapia puente con heparinas, pues se aumenta el riesgo de sangrado). (15)

Se mantiene la recomendación de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con CHA2DS2-VASc mayor o igual a 2 en hombres y mayor o igual a 3 en mujeres tanto con el uso de Warfarin (con un nivel de evidencia y recomendación IA),

como con anticoagulantes orales directos como Dabigatrán, Rivaroxabán o Apixabán (con un nivel de evidencia y recomendación IB) y una nueva recomendación del uso de Edoxabán (con un nivel de evidencia B a partir de los resultados del estudio ENGAGE-TIMI 48 que reportó no inferioridad de edoxabán (30-60 mg) vs warfarina en prevención de ataque cerebrovascular con menores tasas de sangrado mayor. (16)

Se mantiene la recomendación de no anticoagular a los pacientes con FANV con CHA2DS2-VASc de 1 en mujeres o 0 en hombres. (5).

En pacientes con CHA2DS2-VASc de 1 en hombres o 2 en mujeres podría considerarse el uso de anticoagulante oral en FANV para reducir el riesgo de ataque cerebrovascular. (5)

La recomendación de uso de ACOD como primera opción a considerar por encima de warfarina en FANV, lo cual va acorde con las últimas guías europeas de FA publicadas, cuentan con seguridad y beneficio clínico en la reducción de EVC y menor riesgo de sangrado sobre todo de origen intracraneal comparados con la warfarin. (12)

En pacientes con FA valvular no se recomienda el uso del puntaje de CHA2DS2-VASc pues no aplica para este tipo de pacientes y el resultado del puntaje no modificaría la conducta; Estos pacientes simplemente se deben anticoagular, y únicamente con warfarina. (15)

Respecto a la terapia anticoagulante se recomienda elegir el medicamento de acuerdo a la evaluación del riesgo de tromboembolismo, y no depende del patrón de fibrilación auricular (ya sea paroxístico, persistente o permanente); se debe individualizar el caso.

I.V. Relación infección por COVID y trombosis

Surge este estudio de la inquietud de la relación ya conocida entre la inflamación y la trombosis. (2) La nueva infección por coronavirus, ahora clasificada como COVID-19, identificada por primera vez en Diciembre de 2019 en Wuhan, China, ha contribuido a un gran nu-

mero de casos en todo el mundo y a una elevada morbimortalidad y poco a poco aprendiendo de la enfermedad se descubrió el riesgo incrementado trombogenico.

La mayor parte de los pacientes gravemente enfermos presentan insuficiencia respiratoria, sin embargo muchos de estos progresan a una enfermedad sistémica con falla orgánica múltiple. Uno de los factores de peor pronostico es el desarrollo de coagulopatía. (17)

Uno de los principales problemas reconocidos en el manejo de los pacientes con COVID-19 es el gran numero de pacientes que se presentan a los hospitales, en el cual claramente esta sobrepasando las capacidades de los servicios de salud, por lo anterior es de suma importancia la estratificación de riesgo de estos pacientes y así identificar los pacientes con alto riesgo de complicaciones, actualmente esto de basa solo en las características clínicas de neumonía severa y linfopenia. (17).

La elevación del dimero D (DD) es uno de los alteraciones mas frecuentes en los estudios de laboratorio. Se encuentra bien establecido que paciente con mas co morbilidades y paciente de mayor edad tienen mayor mortalidad, estos dos grupos tienden a tener cifras más elevadas de dimero D.(17) Otros estudios diagnósticos que se han visto alterados en pacientes con infección por COVID-19 es el tiempo de protrombina (TP) y la cuenta plaquetaria. En un estudio por Tang y col (18) observo que los pacientes con mayor mortalidad presentaban mayor prolongación del TP, sin embargo la prolongación del TP en los no sobrevivientes solo discretamente mayor a los sobrevivientes (15.5 segundos vs 13.6 segundos). (18)

Otra alteración a considerar en estos pacientes es la trombocitopenia, ya que es considerado un indicador de mortalidad en sepsis. Un meta análisis en el cual se incluyeron aproximadamente 400 pacientes con COVID-19 identifico que la cuenta de plaquetas en estos pacientes era significativamente menor en los casos mas graves de la enfermedad, además la trombocitopenia al ingreso se relaciono con un riesgo cinco veces mayor de desarrollar la forma grave de la enfermedad. Esto es de suma importancia ya que puede condicionar a la suspensión de tratamientos anticoagulantes. (19)

El desarrollo de falla multiórgánica en pacientes con sepsis es más probable si estos desarrollan coagulopatía, por lo tanto el tratamiento enfocado a inhibir el desarrollo de trombina con dosis de tromboprolaxis o de anticoagulación completa con heparina de bajo peso molecular puede ser de beneficio por reducir la mortalidad en estos pacientes. El empleo de heparina de bajo peso molecular debe ser considerado en todo paciente con COVID-19, al menos que presenta alguna contraindicación absoluta como lo es una cuenta de plaquetas menor a 25,000 o sangrado activo. (20)

Uno de los mayores retos en el manejo de estos pacientes son los fármacos utilizados ya que presentan múltiples interacciones entre los distintos tratamientos, principalmente los anticoagulantes y fármacos antitrombóticos. Existe escasa información acerca al manejo anticoagulante y antitrombótico en estos pacientes. (20)

Los fármacos inhibidores del citocromo CYP3A4 como lo son los antirretrovirales utilizados en pacientes con COVID-19 pueden incrementar las concentraciones de los anticoagulantes de acción directa por lo que no se aconseja al uso simultáneo de estos medicamentos. Otros fármacos de los cuales no se conoce bien su interacción sin embargo se debe tener precaución son el dabigatrán, edoxabán y antagonistas de vitamina K. En cuanto al tocilizumab, un inhibido de la interleucina 6, aumenta la expresión del CYP3A4, sin embargo hasta el momento no se recomienda ningún ajuste en la dosis de anticoagulación. (21)

En cuanto al uso de la cloroquina y la hidrocloroquina con apixabán y rivaroxabán, su interacción es leve, sin embargo, se aconseja tener precaución. Otro de los fármacos más utilizados en estos pacientes es la metilprednisolona, se ha visto interacción con los anticoagulantes anti vitamina K por lo que no se deben utilizar juntos. (21)

Las medidas de prevención de eventos tromboembólicas en estos pacientes son de gran importancia, ya que tienen un riesgo elevado por la situación crítica en la que se encuentran y la inmovilización. Existen estudios realizados en la población de Wuhan en la cual se observó que hasta el 20% de los pacientes que se ingresaron a la unidad de cuidados intensivos presentaron eventos tromboembólicos, asociada a una elevada mortalidad. El uso de heparina de bajo peso molecular reduce la mortalidad en un 48% a los 7 días y en un 37% a los 28 días, además de observarse una mejoría importante en los índices de oxigenación en estos pacientes. (22)

Actualmente se recomienda en todo paciente con COVID-19 que se utilice Heparina Bajo Peso Molecular (HBPM) con dosis profilácticas (enoxaparina 40-60 mg/día) durante al menos 7 días. Aparte de la disminución de trombos con el uso de HBPM se sabe que tiene propiedades antiinflamatorias. Las recomendaciones actuales son utilizar HBPM en todos los pacientes, tomando en cuenta el riesgo tromboembólico, la gravedad de la enfermedad, riesgo hemorrágico, cifra basal de plaquetas y ajuste dosis según el Índice Masa Corporal IMC (>35). Aun no está establecido con claridad la dosis exacta a utilizar en estos pacientes ya que el estudio que demostró reducción de la mortalidad en estos pacientes tratados con HBPM donde se utilizó dosis intermedia. (23)

El reto es en el manejo anticoagulante en los pacientes que contaban con tratamiento anticoagulante previo a la infección por COVID-19, con el diagnóstico de fibrilación auricular, y tromboembolia pulmonar, entre otras. La recomendación en este grupo de pacientes es el cambio a anticoagulación parenteral, esto dado por la interacción con los otros medicamentos y por la gravedad del enfermo. No existe un consenso actual sobre qué hacer en el caso de los pacientes que se encontraban con anticoagulación oral, una opción podría ser mantener el tratamiento en pacientes estables y que no cuenten con fármacos que puedan causar interacción. En caso de cambio a HBPM se debe tener cuidado para evitar dosis incorrectas y disminuir los eventos trombocitos y hemorrágicos. Una vez recuperado el paciente se debe valorar volver a hacer el cambio a la anticoagulación oral, valorando siempre que fármacos continúa recibiendo y pensando siempre cuál será la dosis ideal. (24)

Aunque recientemente en algunos centros hospitalarios se han sugerido guías en el manejo de anticoagulación esto continúa siendo un reto por analizar. El manejo sugerido por algunos centros en todo paciente hospitalizado por COVID-19 y que no este bajo anticoagulante previo depende si cumple con criterios de gravedad, como lo es la insuficiencia respiratoria refractaria e inestabilidad hemodinámica, en caso de cumplir estos criterios además de presentar riesgo tromboembólico alto, definido en paciente con COVID-19 si presenta 2 o más de los siguientes: PCR mayor a 15, D dímero mayor 3 veces valor normal, IL-6 mayor a 40, ferrita mayor a 1.000 y/o linfopenia menor a 800, en estos casos se debe iniciar HBPM a dosis de anticoagulante. La HBPM a dosis de anticoagulación en paciente con función renal normal es con enoxaparina 1mg/kg cada 12 horas, en los casos en los cuales la tasa de filtra-

do glomerular sea menor a 30ml/min se recomienda ajustar la dosis a 1mg/kg cada 24 horas. (21)

En los casos en los cuales los pacientes no presenten riesgo tromboembólico alto se sugiere utilizar dosis de HBPM a dosis profilácticas, esto es enoxaparina 40mg cada 24 horas, en caso de función renal normal, y en el caso de presentar tasa de filtrado glomerular menor a 30ml/min se sugiere utilizar dosis de 20mg cada 24 horas. En el caso de que los pacientes cuenten con tratamiento anticoagulante previo se recomienda en un paciente estable, sin criterios de gravedad y si el tratamiento no presenta interacción con la anticoagulación se puede considerar mantener los anticoagulantes orales. Los pacientes con tratamiento previo con ACOD se recomienda hacer el cambio a HBPM cuando estuviese programada la siguiente toma de ACOD. En paciente bajo tratamiento con antagonistas de la vitamina K se deben suspender si INR es menor a 2,0 o menor a 2,5 con prótesis valvular mecánica e iniciar HBPM. Las dosis recomendadas de HBPM en estos pacientes son las mismas a los pacientes sin tratamiento anticoagulante previo. (21)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una alta prevalencia de trombosis en los enfermos con COVID-19. En pacientes que requieren hospitalización se ha visto que tienen al menos un factor de riesgo tromboembólico moderado como hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, insuficiencia renal, cáncer, insuficiencia cardíaca o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$). Actualmente en el manejo integral de la infección por SARS-CoV2 se ha podido observar en diferentes series publicadas que ha sido muy variada ya que no existe una terapia específica. Aunado a eso existe la problemática de que un paciente infectado puede ser portador de una o varias comorbilidades razón por la cual requiere un manejo individualizado en la actualidad existen controversias sobre el tiempo ideal y dosis y el inicio de la terapia de anticoagulante. Hay en la actualidad hay guías de manejo en las cuales se ha logrado identificar aquellos pacientes que desarrollaran trombosis persistente o grave. Sin embargo, la coexistencia previa de una o varias de ellas en un paciente infectado representan un reto durante el manejo hospitalario. En la fibrilación auricular, hay un reto aun sin infección por SARS-CoV2, donde interviene la edad y las comorbilidades, este reto se incrementa cuando en ellos hay datos clínicos y de laboratorio cuando tienen COVID-19. Consideramos que el análisis de experiencia de nuestro centro de atención puede ayudar a discernir, en diversos ángulos el comportamiento de los pacientes infectados. Nuestro estudio podrá informar los diversos desenlaces en pacientes con fibrilación auricular y COVID-19.

III. JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA

III.1 Magnitud: Las vías de señalización relacionadas con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) juegan un papel importante en varias patologías y comorbilidades que aumentan la tasa de mortalidad de COVID-19. Se ha encontrado que la unión del virus con este receptor activa algunas vías de señalización lo cual explica en parte, por qué los síntomas son más graves en pacientes con enfermedades cardiovasculares, como hipertensión, diabetes, enfermedades hepáticas, síndrome metabólico. Insuficiencia renal entre otros.

III.II Trascendencia: En cuanto a las enfermedades cardiovasculares hay gran evidencia de Asociación a desenlaces con daño miocárdico en COVID-19, por ejemplo en los pacientes hipertensos frecuentemente son tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) que pueden aumentar los niveles del receptor ACE2. En informes recientes se sugirió que la lesión miocárdica está asociada con el SARS-CoV-2.

III.III Vulnerabilidad: En la actualidad, la piedra angular del manejo de trombosis parece ligarse a la prevención y manejo con soporte de manera temprana y al egreso aun cuando hay mejoría del paciente. La identificación de factores de riesgo comórbidos es esencial ya que puede mejorar el pronóstico de este grupo de enfermos.

III.IV Viabilidad: El estudio se llevará a cabo en Centro Médico ABC campus Observatorio

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En enfermos hospitalizados por infección con SARS-CoV2 y fibrilación auricular previa la terapia anticoagulante representa un reto de manejo debido a las comorbilidades asociadas y la interacción medicamentosa y esto tiene implicaciones pronósticas?

V. OBJETIVOS

V.I Objetivo General

- Valoración retrospectiva del tratamiento anticoagulante prescrito por diagnóstico de fibrilación auricular, en pacientes con COVID-19 que requirieron manejo hospitalario y determinar si de acuerdo con las últimas recomendaciones y guías esto representa un riesgo incrementado trombogénico

V.II Objetivos Específicos

- Evaluar el tipo de control de la anticoagulación en los pacientes en tratamiento antagonistas de vitamina K o nuevos anticoagulantes orales.

-
- Conocer la prevalencia de FA en pacientes con COVID-19 que requirieron manejo hospitalario
 - Calcular la prevalencia tromboembólica en las comorbilidades.
 - Calcular la frecuencia del tipo de terapia anticoagulante utilizada.
 - Analizar el riesgo de sangrado en pacientes que requirieron anticoagulación y el manejo concomitante con antiagregantes plaquetarios.
 - Análisis del riesgo de sangrado mayor de acuerdo a las dosis en pacientes tratados heparina de bajo peso molecular .
 - Análisis de pacientes con FA y trombosis y su relación con niveles de dímero D
 - Análisis de presencia de trombosis en pacientes con fibrinógeno menor a 100, dímero elevado y trombocitopenia menor a 25

VI. HIPÓTESIS

VI.I Hipótesis de trabajo (H1)

En el análisis retrospectivo de pacientes con fibrilación auricular previa que se hospitalizan con COVID-19 se puede demostrar que existe un reto en la terapia en relación al objetivo de disminuir eventos trombóticos y sangrado.

VI.II Hipótesis Nula (H0)

En el análisis retrospectivo de pacientes con fibrilación auricular previa que se hospitalizan con COVID-19 no se pudo demostrar que existe un reto en la terapia en relación al objetivo disminuir eventos trombóticos y sangrado.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.I Diseño

Cohorte retrospectiva observacional, descriptivo, transversal.

VII.II Lugar y duración

Se llevará a cabo en la unidad del Centro Médico ABC campus Observatorio del período de tiempo comprendido entre marzo del 2020 a junio 2020.

VII.III Universo del estudio

Pacientes hospitalizados en el Centro Médico Observatorio con el diagnóstico de fibrilación auricular de riesgo moderado con infección por COVID 19

VII.IV Tiempo de Estudio

Desde inicio de la pandemia 4 meses

VII.V Unidades de observación – participantes

Centro Medico ABC observatorio

VII.VI Criterios de inclusión

- a) Pacientes con infección por COVID 19 ingresados a hospitalización Centro Medico ABC Observatorio.
- b) Fibrilación auricular de riesgo moderado.
- c) Con Tratamiento de anticoagulación previa con antagonistas Vitamina K o anticoagulantes orales nuevos.
- d) Edad Mayor de 18 años
- e) Ambos géneros

VII.VII Criterios de exclusión

Pacientes con infección por COVID que no requirieron hospitalización.
Contraindicación absoluta de anticoagulación.

Sangrado mayor al inicio de la hospitalización

VIII. TIPO DE MUESTREO Y RECOLECCION DE DATOS

Estratificación pronostica;

Por variables modificadoras:

Edad

genero

comorbilidades (DM, HAS, EVC, IAM,Tabaquismo,sobrepeso)

El término reto: será evaluado cuando se presente durante la atención el **desafío** de la aplicación de anticoagulantes por datos clínicos de trombosis y se considere el paciente candidato a sangrado por antecedentes y por laboratorio o que durante la terapia se mencionen las dificultades y complejidades del uso.

Maniobra principal:

Evaluación del tipo y dosis de anticoagulación utilizada en los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular e infección por COVID 19

Maniobras periféricas:

Evaluación del estado inflamatorio, mediante reactantes de fase aguda, IL- 6,

Evaluación del estado trombótico mediante dímero D , Tp TTpa, plaquetas y fibrinógeno

Desenlace primario.

Se refiere al suceso que se presente al evaluar (dosis previa, dosis utilizada durante periodo de internamiento) y conlleve al desenlace de muerte, sangrado.

Desenlace secundario.

Presentación de complicaciones trombóticas, (EVC, TEP/ TVP) y sangrado mayor y muerte.

VIII. I Definición de variables

Variable	Definición	Tipo de Variable	Valor
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual en años.	Cuantitativa discreta Numérica	Años
Género	Características biológicas que distinguen al hombre de la mujer dentro de un género.	Cualitativa Nómina Dicotómica	1) Mujer 2) Hombre
Peso	Peso de cada paciente al momento del estudio.	Cuantitativa continua Numérica	Kg
Talla	Estatura de cada paciente al momento del estudio.	Cuantitativa continua Numérica	Metros
IMC	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo (Peso/Talla ²). Normal 20 a 25, sobrepeso 25 a 30, obesidad >30.	Cuantitativa continua Numérica	kg/m ²
Dimero D	Producto degradación de la fibrina	Cuantitativa	ng/dl
Dosis HBPM	Heparina de bajo peso molecular	Dosis	
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos	Cuantitativa numérica	Microlitro
Fibrinogeno	Proteína soluble precursor de la fibrina	Cuantitativa	mg/dl
Complicaciones TEP/TVP	Características de los eventos trombocitos durante hospitalización	Cualitativa	

Eventos vasculares cerebrales	Evento isquémico o hemorrágico durante internamiento	Cualitativa	
Sangrado	Requerimiento de hemoderivados		
Interleucina 6	Es una glucoproteína segregada por macrófagos, células T y fibroblastos		
Dabigatrán	ACOD Inhibidor directo de la trombina	Dosis	
Apixabán	ACOD Inhibidor del factor Xa	Dosis	
Rivaroxabán	ACOD Inhibidor del factor Xa	Dosis	
Antagonistas Vit. K	Antagonista directo de factores de coagulación dependientes de vitamina K	Dosis	

VIII. II Tipo de Muestreo: no probabilístico consecutivo

Técnica de recolección de la información

Recolección mediante base de datos de pacientes internados con diagnóstico de COVID 19 en el hospital Centro Médico ABC observatorio

Se considera riesgo incrementado trombo génico de acuerdo a niveles de dímero D

Se considera dosis HBPM terapéutica, profiláctica.

Se considerara alargamiento importante de tiempos de coagulación con alteraciones los tiempos concomitante o no falla hepática.

Se considerara coagulación intravascular diseminada si el fibrinógeno desciende a menos de 100 mg/dl

Se considerará riesgo de sangrado si las plaquetas son menores a 50 000 con datos de sangrado o trombocitopenia severa 25000

Se considerara que existía necesidad de transfusión si la Hb es < a 7 o presenta deterioro hemodinamico, o niveles bajos de SVO2.

Se considerará paciente con riesgo de trombosis si el Dímero esta > 1000

En todos los enfermos se les evaluara a través de las mediciones de seguimiento que tuvieron durante el ingreso y la evolución en los primeros 15 días.

A todos los enfermos se les dará seguimiento durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos y durante su estancia en hospitalización hasta ser egresados del hospital.

IX ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- La descripción de las variables de acuerdo a su condición de cualitativas o cuantitativas se reportarán como mediana y rangos intercuartil o media y desviación estándar según sea el caso, frecuencias y porcentajes.
- Para la evaluación comparativa si las variables son cuantitativas se utilizará *t de Student* o *u de Mann-Whitney* lo cual dependerá de la evaluación previa de normalidad mediante Shapiro Wilks o Kolmogorov Smirnov. Para las variables cualitativas o categoricas se utilizará *Chi cuadrada* o prueba exacta de Fisher de acuerdo a una evaluación previa del valor esperado y se encuentra un valor menor a 5.
- Para el nivel de significancia se ha seleccionado para este proyecto que un valor de *p* menor o igual a 0.05 se considerará estadísticamente significativo. Para el análisis estadístico se utilizará el programa IBM SPSS Statistics 21.

X. RECURSOS Y FINANCIAMIENTOS

Recursos Físicos

Unidad de cuidados intensivos del Centro Médico ABC campus observatorio.

Laboratorio clínico del Centro Médico ABC campus observatorio.

Recursos Financieros:

El proyecto se llevará a cabo con el permiso del Comité de Ética para revisión de expedientes

Recursos Humanos

Pacientes ingresados a Hospitalización con antecedente de FA previa y COVID-19 Médicos especialistas y residentes en Cardiología.

Recursos Materiales

Papelería (hojas blancas, bolígrafos, engrapadora, grapas), equipo de cómputo Lenovo ideapad 100.

<u>Visita 1:</u>	Electrocardiograma de ingreso, datos clínicos
<u>Visita 2-...</u>	Recolección de datos de Niveles de dímero D, il6, TTPa, plaquetas, fibrinógeno, reactantes de fase aguda.
<u>Visita final</u>	Requerimiento de hemoderivados

XI. RESULTADOS

RESULTADOS

Un total de 25 pacientes fueron estudiados, las características clínicas, de laboratorio y de comorbilidades se muestran en Tabla 1.

Tabla 1.- Características demográficas y de comorbilidad de acuerdo al género.				
Variable X±DE	Total n=25 (100)	Mujer n=10 (40)	Hombre n=15 (60)	p
Edad	69 ± 11	68.8 ± 10.9	69 ± 11.3	NS
IMC	26.08 ± 3.3	25.8 ± 3.3	26.2 ± 3.4	NS
Hb	14.1 ± 2.4	13.4±1.8	14.6±2.7	NS
Hto	43.6 ± 7.6	41.6±6.5	44.9±8.4	NS
Plaquetas	209,480 ± 99,000	205,700 ± 115,354	212,000 ± 90,731	NS
Leucocitos	7,960 ± 3,363	7,900±3,390	7,900±3400	NS
neutrófilos	6,453 ± 3,071	6481 ±3,011	6,484±3,215	NS
Linfocitos	914 ± 403	890±305	926±468	NS
Creatinina	1.09± 0.56	0.84 ±0.23	1.25 ±0.66	0.04
Sodio	137 ±4	136.7±4.4	137.6±3.8	NS
Potasio	4.02 ±0.46	3.8±0.46	4.10.43	NS
Cloro	99.8 ±5.2	98.4±5.4	100.8±5.1	NS
Calcio	8.7 ±0.47	8.8±0.57	8.7 ±0.40	NS
Fosforo	3.3 ±0.81	2.9±0.43	3.5±0.94	NS
Magnesio	1.9 ±0.27	1.7±0.32	2.0 ±0.21	0.04
AST	46.9±31.6	54.6±40	41.8 ±24.7	NS
GGT	298.6 ±85.1	293.7±96.3	301.86±80.33	NS
DHL	283.5 ± 112.2	289.7±145	279.4±89.6	NS
Albumina	3.5 ±0.48	3.6±0.49	3.43±0.47	NS
PCR	9.8± 9.2	12.1±7.08	13.2±10.69	NS
TP	13.6 ± 3.07	13.89±0.75	13.5±3.97	NS
TTP	27.7 ± 8.3	28.6±5.9	27.2±9.8	NS

INR	1.06 ±0.25	1.06±0.12	1.05±0.31	NS
Mediana (Min-Max)				
CPK	31 (12-838)	51.5 (12-838)	121 (32-579)	0.09
ALT	31 (9-201)	39 (9-201)	26 (17-66)	NS
FA	126 (47-317)	134.5 (71-317)	126 (47-293)	NS
BT	1 (0.27-4.05)	1.05 (0.27-4.05)	0.90 (0.41-1.56)	NS
BD	0.5 (0.13-3.01)	0.60(0.13-3.01)	0.50 (0.17-1.18)	NS
dímero D	913 (403-12,336)	1118 (466-2462)	749 (403-12336)	NS
cTNT	22 (3-199)	25.6 (3-74)	21 (13-189)	NS
Tp-pro-BNP	516 (55-18721)	615 (134-6563)	402 (55-18721)	NS
fibrinógeno	341 (122-564)	322 (122-564)	371 (142-465)	NS
IL-6	59 (5-525)	56 (5.5-89)	84 (15.6-525)	0.08
Ferritina	809 (218-11,800)	504 (218-11,800)	1624 (243-7494)	NS
Procalcitonina	0.56 (0.04-3.90)	0.37 (0.04-1.10)	0.87 (0.06-3.90)	0.06
Diabetes	11 (44)	5 (50)	6 (40)	NS
HAS	17 (68)	6 (60)	11 (73)	NS
Dislipidemia	4 (16)	1 (10)	3 (20)	NS
Obesidad	3	0	3 (20)	NS

IMC= Índice de masa corporal, Hb= Hemoglobina, Hto= Hematocrito, CPK= Creatininfosfoquinasa, AST= Aspartato transferasa, ALT= Alanina transferasa, GGT= Glutamyl transpeptidasa, DHL= Deshidrogenasa láctica, FA Fosfatasa alcalina, BT0 Bilirrubina total, BD= Bilirrubina directa, PCR= Proteína C Reactiva, TP= Tiempo de protrombina, TTP= Tiempo de tromboplastina, INR= INR (índice internacional normalizado) es un modo de estandarizar los resultados de pruebas de tiempo de protrombina, sin importar el método usado. c-TNT= Troponina, Tp-pro-BNP= Prueba de péptidos natriuréticos IL-6 = Interleucina 6, HAS= hipertensión arterial sistémica

La frecuencia de enfermedad cardiovascular y de otros padecimientos asociados al omento de la infección que se observaron en los pacientes se muestran en Tabla 2

Tabla 2.- Padecimientos cardiovasculares y de otro tipo entre los pacientes distribuidos de acuerdo al genero

Cardiovascular	Total n=25 (100)	Mujer n=10 (40)	Hombre n=15 (60)	p
FA de reciente diagnostico	8 (32)	3 (30)	5 (33)	NS
FA paroxística	14 (56)	6 (60)	8 (53)	NS
FA Persistente	3 (12)	0	3 (20)	NS
FA Permanente	1 (4)	1 (10)	0	NS
IAM	2 (8)	0	2 (13)	NS
ICC	3 (12)	2 (20)	1 (6)	NS
Otros padecimientos				
Artritis Reumatoide	2 (8)	1 (10)	1 (6)	NS
Demencia Vasculare	1 (4)	0	1 (6)	NS
Enfermedad de Parkinson	1 (4)	0	1 (6)	NS
EVC	1 (4)	1 (10)	0	NS
Gota	1 (4)	0	1 (6)	NS
ACG+ Hipotiroidismo	1 (4)	1 (10)	0	NS
LAM	1 (4)	0	1 (6)	NS

**FA= Fibrilación auricular. ICC= Insuficiencia Cardíaca Congestiva, EVC= Enfermedad vascular cerebral
LAM= Leucemia aguda mieloblástica**

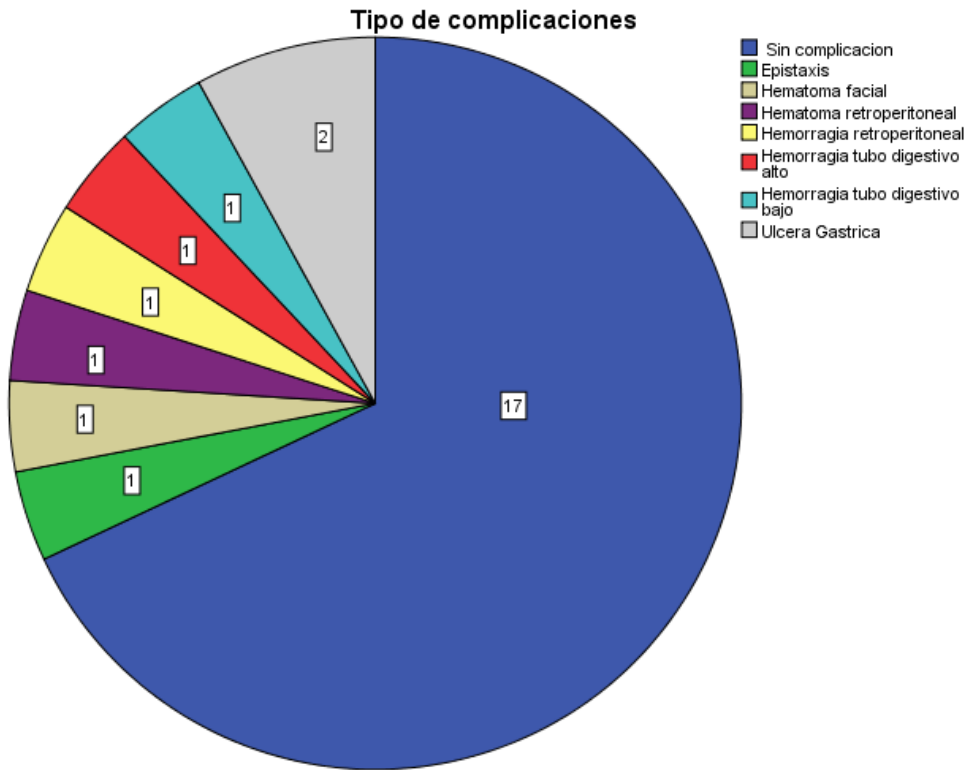
El tipo de medicamentos que recibieron fueron:

Tabla 3.- Total de frecuencias de los medicamentos prescritos y su distribución entre el género

Cardiovascular	Total n=25 (100)	Mujer n=10 (40)	Hombre n=15 (60)	p
Antiagregantes	3 (12)	1 (10)	2 (13.3)	NS
Apixaban	12 (48)	5 (50)	7 (46.6)	NS
Rivaroxabán	1 (4)	0	1 (6)	NS
Enoxaparina	14 (96)	9 (90)	15 (100)	NS
Hidroxiclороquina	23 (92)	10 (100)	13 (86.6)	NS
Lopinavir/ritonavir	24 (96)	10 (100)	14 (93.3)	NS
Tocilizumab	(15 (60)	5 (50)	10 (NS

Gráfico 1 muestra el total de 18 pacientes con complicaciones: 2 (8%) ulcera gástrica, 1 (4%) epistaxis, 1 (4%) hematoma facial, 1 (4%) hematoma retroperitoneal, 1 (4%) hemorragia retroperitoneal, 1 (4%) hemorragia de tubo digestivo alto, 1 (4%) hemorragia de tubo digestivo bajo y 17 no tuvieron complicaciones. La Tabla 4. Muestra características que fueron reto terapéutico.

Gráfico 1



Un total de 8/17 pacientes (47%) presentaron sangrado de diversos sitios lo cual Muestran en la siguiente tabla en el grupo que fue un reto en la anticoagulación, versus los que no lo hubo 0/8 p= (0.01)

Frec uencia y tipo de hemorragias que representaron un Reto en la anticoagulación de pacientes con FA

Recuento	Reto de anticoagulación		Total	
	Sin reto de anticoagulación	Con reto de anticoagulación		
anticoagulación				
Hemorragias				
	Sin hemorragia	8	9	17
	Epistaxis	0	1	1
	Hematoma facial	0	1	1
	Hematoma retroperitoneal	0	1	1
	Hemorragia retroperitoneal	0	1	1
	Hemorragia tubo digestivo alto	0	1	1
	Hemorragia tubo digestivo bajo	0	1	1
	Úlcera Gástrica	0	2	2
	Total	8	17	25

4.- Características de los pacientes que representaron un reto para el uso de anti-coagulación.

No.	Sexo	Edad	DM	HA	IMC	ER	EA	Ca	C	DD	IL-6	Fe	Reto	Alto riesgo TE
1	F	79	-	+	20	-	-	+	HR	976	56	11800	Si	Si
2	F	73	-	-	25	-	+	-	UG	2150	67.0	7200	Si	Si
3	F	86	-	+	25	-	+	-	-	874	59.0	218.0	No	No
4	F	61	+	+	30	-	-	-	HF	1522	5.5	226	Si	Si
5	F	52	-	-	28	-	-	-	-	913	26.0	691	No	No
6	F	67	+	+	31	-	-	-	-	1654	24.0	809	Si	Si
7	F	73	+	-	22	-	-	-	HTDA	2462	56.0	983	Si	Si
8	F	66	+	+	26	-	-	-	-	466	69.1	370	No	No
9	F	77	-	+	25	-	-	-	-	1260	89.0	478	Si	Si
10	F	54	+	-	25	-	-	-	-	909	7.8	318	No	No

11	M	53	-	-	25	-	+	-	-	403	99.2	3055	No	No
12	M	58	+	+	23	+	-	-	UG	1112	84.0	5600	Si	Si
13	M	63	-	+	24	-	-	-	-	660	40.6	430	Si	Si
14	M	75	-	+	22	-	-	-	-	460	47.4	1440	Si	Si
15	M	83	-	-	20	-	-	-	-	463	44.5	5524	Si	Si
16	M	69	+	+	25	+	-	-	E	2200	122	5421	Si	Si
17	M	62	-	-	28	-	-	-	-	12336	525	1624	Si	Si
18	M	64	-	+	27	-	-	-	-	599	121	2754	Si	Si
19	M	91	-	-	25	-	-	-	-	1231	309	6709	Si	Si
20	M	65	+	+	25	-	-	-	HTDB	741	15	420	Si	Si
21	M	78	-	+	29	-	-	-	-	890	39	275	No	si
22	M	87	+	+	27	-	-	-	-	749	65	561	Si	no
23	M	61	+	+	30	-	-	-	-	1372	88	632	Si	Si
24	M	58	-	+	32	-	-	-	-	475	39	243	No	No
25	M	69	+	+	32	-	-	-	HR	3285	289	7494	SI	Si

F= Femenino, M= Masculino, DM= Diabetes Mellitus, HAS= hipertensión arterial sistémica, IMC= índice de masa corporal, ERC= Enfermedad renal crónica, EA= Enfermedad autoinmune, Can= Cáncer, C= Complicaciones, DD= dímero D, Fe= Ferritina. TE0 Tromboembolismo

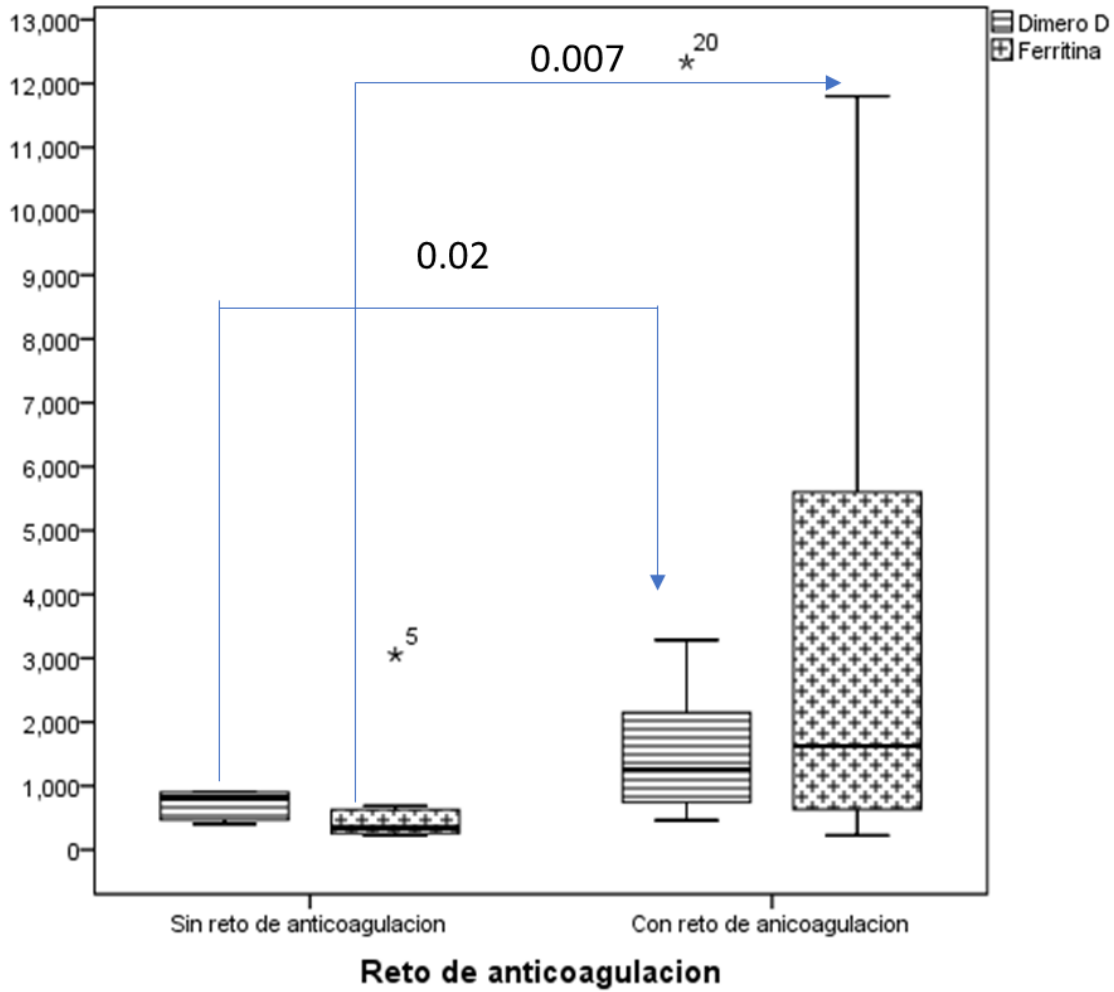
La frecuencia de características clínicas demográficas y comorbilidades de acuerdo a los pacientes que tuvieron un reto para su terapéutica con anticoagulación se muestran en Tabla 5

Tabla 5.- Características demográficas y de comorbilidad en pacientes con y sin reto de anicoagulación				
Variable X±DE	Total n=25 (100)	Sin reto n=8 (32)	Con reto n=17 (68)	p
Edad	69 ± 11	67 ± 15	70 ± 9	NS
IMC	26.08 ± 3.3	27 ± 3	26 ± 4	NS
Hb	14.1 ± 2.4	14.1 ± 0.75	14.1 ± 3	NS
Hto	43.6 ± 7.6	45.1 ± 3.3	43 ± 9	NS
Plaquetas	209,480 ± 99,000	284,375 ± 97,624	174,235 ± 80,055	0.01
Leucocitos	7,960 ± 3,363	7275 ± 2936	8232 ± 3,585	NS
neutrófilos	6,453 ± 3,071	5883 ± 2657	6721 ± 3289	NS
Linfocitos	914 ± 403	997 ± 304	875 ± 445	NS
Creatinina	1.09± 0.56	0.93 ± 0.26	1.16 ± 0.66	NS
Sodio	137 ± 4	138.7 ± 3.7	136.6 ± 4.05	NS
Potasio	4.02 ± 0.46	4.3 ± 0.36	3.8 ± 0.45	NS
Cloro	99.8 ± 5.2	100.6 ± 4.8	99.5 ± 5.5	NS
Calcio	8.7 ± 0.47	8.9 ± 0.57	8.7 ± 0.41	NS
Fosforo	3.3 ± 0.81	3.2 ± 0.74	3.3 ± 0.86	NS
Magnesio	1.9 ± 0.27	1.8 ± 0.30	1.9 ± 0.27	NS
AST	46.9 ± 31.6	38.07 ± 19.5	51.1 ± 35.7	NS
GGT	298.6 ± 85.1	278.25 ± 98.56	308.17 ± 84.57	NS
DHL	283.5 ± 112.2	227.62 ± 69.84	309.82 ± 10.28	0.04
Albumina	3.5 ± 0.48	3.4 ± 0.60	3.5 ± 0.44	NS
PCR	9.8 ± 9.2	13.9 ± 8	12.3 ± 9.9	NS
TP	13.6 ± 3.07	14.5 ± 1.16	13.2 ± 3.6	NS
TTP	27.7 ± 8.3	30.1 ± 7.6	26.7 ± 8.6	NS
INR	1.06 ± 0.25	1.09 ± 0.14	1.04 ± 0.29	NS

Mediana (Min-Max)				
CPK	31 (12-838)	46.5 (12-281)	60 (32-838)	NS
ALT	31 (9-201)	26 (9-59)	34 (17-201)	NS
FA	126 (47-317)	121.5 (71-293)	145 (43-317)	NS
BT	1 (0.27-4.05)	.80 (0.27-1.56)	1.01 (0.41-4.05)	NS
BD	0.5 (0.13-3.01)	.50 (.13-0.18)	.60 (.17-3.01)	NS
dímero D	913 (403-12,336)	811.5 (403-913)	1260 (460-12336)	0.02
cTNT	22 (3-199)	17.6 (3-38)	23 (13-199)	NS
Tp-pro-BNP	516 (55-18721)	368 (55-6563)	568 (231-18721)	NS
fibrinógeno	341 (122-564)	326(142-564)	345 (122-465)	NS
IL-6	59 (5-525)	49 (7.8-99.2)	67 (5.5-525)	NS
Ferritina	809 (218-11, 800)	344 (218-3055)	1624 (226-1800)	0.007
Procalcitonina	0.56 (0.04-3.90)	0.73 (0.04-3.02)	0.50 (0.06-3.90)	NS
Diabetes	11 (44)	3 (37.5)	8 (47)	NS
HAS	17 (68)	5 (62.5)	12 (70.5)	NS
Dislipidemia	4 (16)	2 (25)	2 (12)	NS
Obesidad	5	1(13)	4 (24)	NS

IMC= Índice de masa corporal, Hb= Hemoglobina, Hto= Hematocrito, CPK= Creatininfosfoquinasa, AST= Aspartato transferasa, ALT= Alanina transferasa, GGT= Glutamil transpeptidasa, DHL= Deshidrogenasa láctica, FA Fosfatasa alcalina, BT0 Bilirrubina total, BD= Bilirrubina directa, PCR= Proteína C Reactiva, TP= Tiempo de protrombina, TTP= Tiempo de tromboplastina, INR= INR (índice internacional normalizado) es un modo de estandarizar los resultados de pruebas de tiempo de protrombina, sin importar el método usado. c-TNT= Troponina, Tp-pro-BNP= Prueba de péptidos natriuréticos IL-6 = Interleucina 6, HAS= hipertensión arterial sistémica

Niveles de Dimero D y de Ferritina entre pacientes que presentaron un reto terapeutico de anticoagulacion



Niveles de plaquetas en pacientes que tuvieron reto terapeutico de anticoagulacion

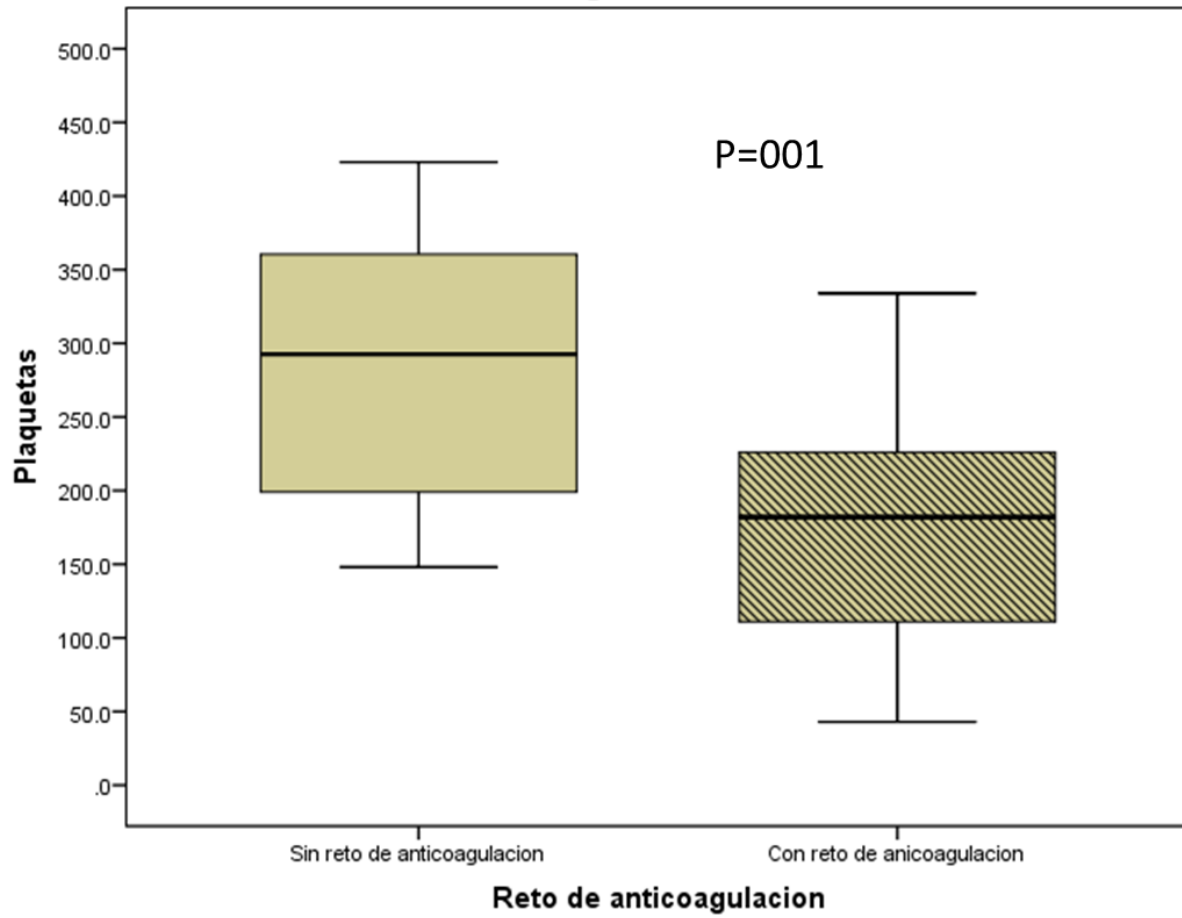


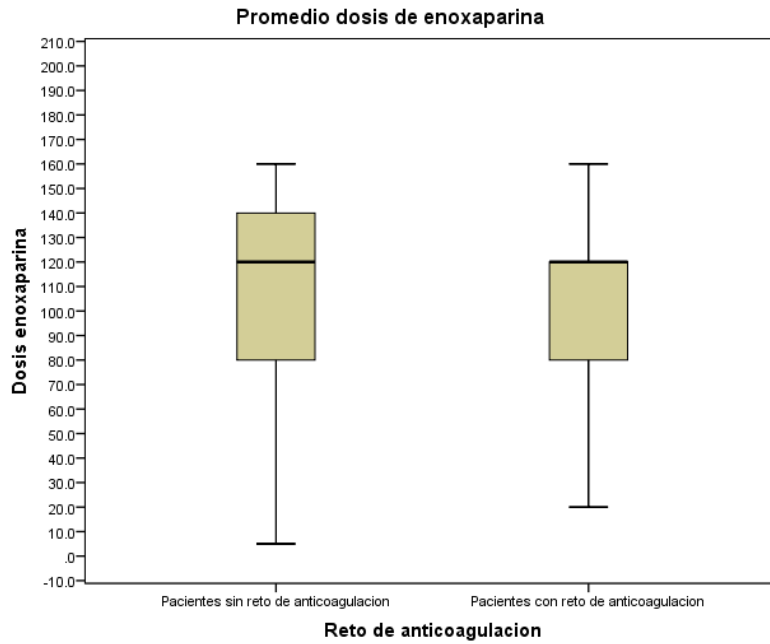
Tabla 6.- Padecimientos cardiovasculares y de otro tipo entre los pacientes distribuidos de acuerdo al reto terapéutico

Cardiovascular	Total n=25 (100)	Sin reto n=8 (32)	Con reto n=17 (68)	p
FA de reciente diagnóstico	8 (32)	3 (37.5)	5 (29.4)	NS
FA paroxística	14 (56)	2 (25)	12 (70.5)	0.04
FA Persistente	3 (12)	2 (25)	1 (6)	NS
FA Permanente	1 (4)	1 (12.5)	0	NS
IAM	2 (8)	1 (12.5)	1 (6)	NS
ICC	3 (12)	2 (25)	1 (6)	NS
Otros padecimientos				
Artritis Reumatoide	2 (8)	1 (12.5)	1 (6)	NS
Demencia Vascular	1 (4)	0	1 (6)	NS
Enfermedad de Parkinson	1 (4)	0	1 (6)	NS
EVC	1 (4)	0	1 (6)	NS
Gota	1 (4)	0	1 (6)	NS
ACG+ Hipotiroidismo	1 (4)	1 (12.5)	0	NS
LAM	1 (4)	0	1 (6)	NS

**FA= Fibrilación auricular. ICC= Insuficiencia Cardíaca Congestiva, EVC= Enfermedad vascular cerebral
LAM= Leucemia aguda mieloblástica**

La dosis de enoxaparina se dio por igual en pacientes que no representaban un reto como en aquellas que lo representaban. No hubo diferencias estadísticas. Grafico2

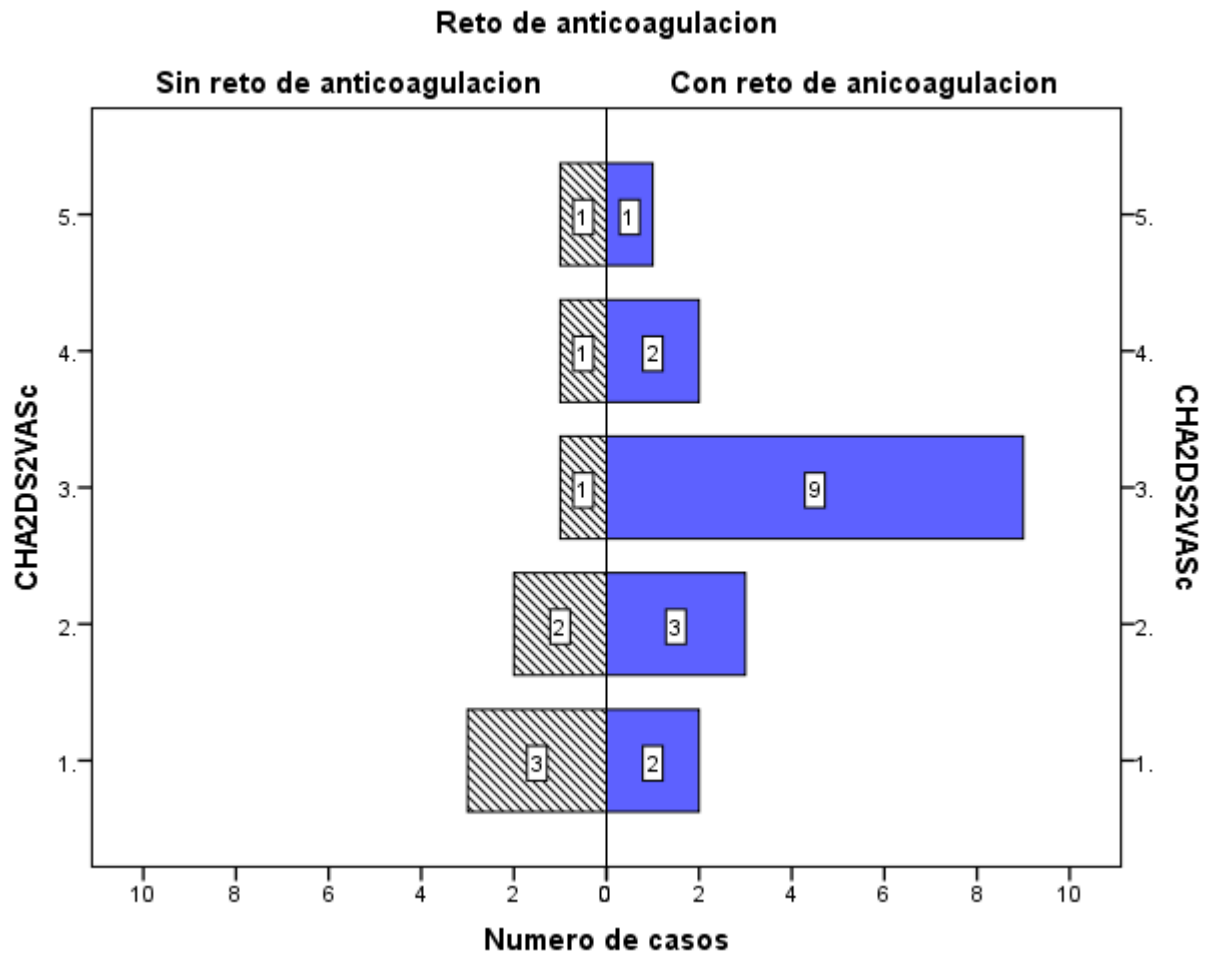
Grafico 2



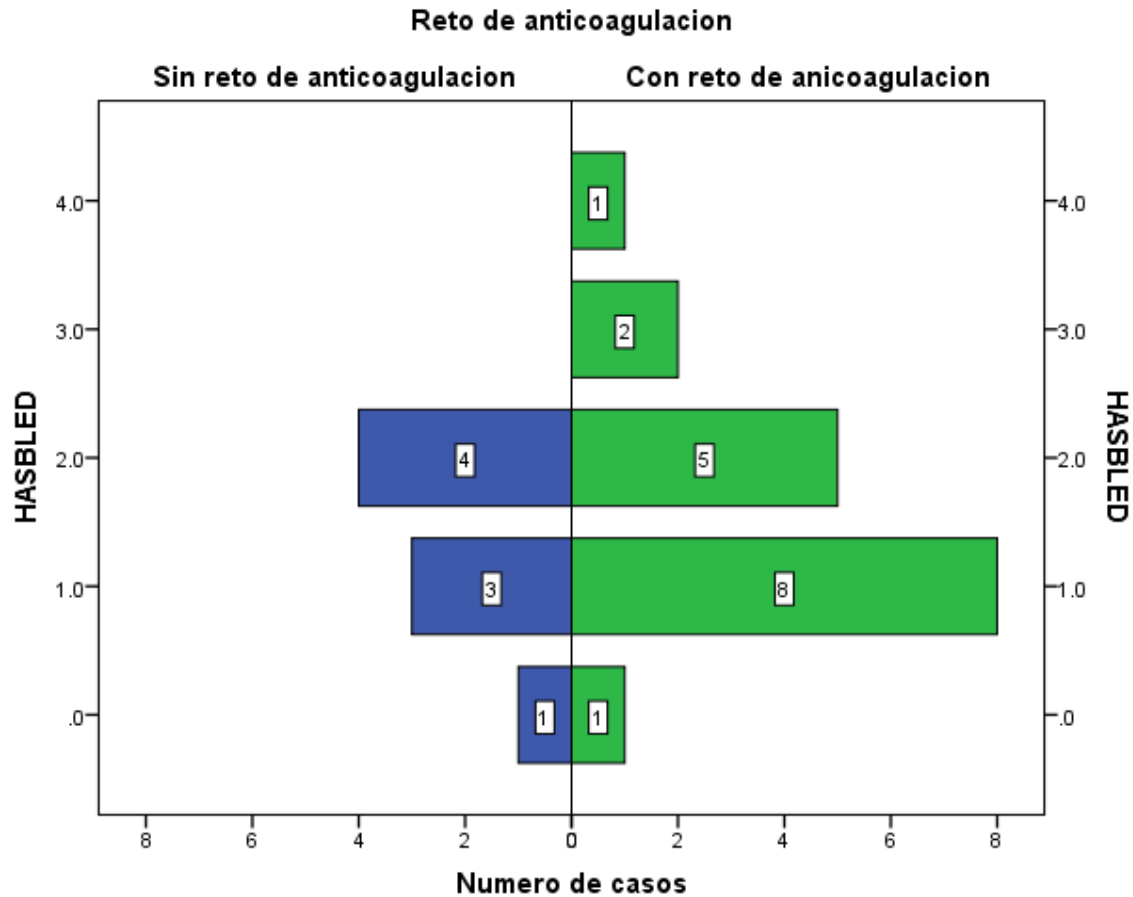
El promedio de CHA2-DS2-VASc entre pacientes que no representaron un reto de anticoagulación y aquellos que fueron un reto fue de una mediana de 2 (mínimo de 1- Máximo 5) y de 3 (1-5) r

Respectivamente y la distribución se muestra en el Grafico 3

Grafico 3



La distribución de HASBLED de acuerdo a pacientes con y sin reto para anticoagular se muestra en el Grafico 4



Al realizar un modelo de regresión logística para evaluar que influyo en el reto terapéutico, tomando en cuenta únicamente las variables que mostraron diferencias estadísticas, significativas se incluyeron: Sexo, Plaquetas, DHL, dímero D, ferritina. Los resultados muestran que hay dos variables que podrían influir de forma importante, el nivel de plaquetas y un estado de FA paroxística, sin embargo en el caso de la variable plaquetas no llego al riesgo (RM) ya que este fue de .980 y aunque es significativo el resultado para comprobar esta condición tendría que aumentarse el tamaño de muestra, por otro lado en cuanto la variable

FA paroxística, la RM fue de 25.82 $p=$ (0.04) sin embargo los intervalos son muy amplios lo cual nos estaría indicando que para demostrar que esta variable influye en el reto terapéutico se tendría que aumentar el tamaño de la muestra

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a								
Plaquetas	-.015	.006	5.163	1	.023	.986	.973	.998
Constante	4.064	1.607	6.397	1	.011	58.213		
Paso 2 ^b								
Paroxística	3.251	1.628	3.988	1	.046	25.821	1.062	627.757
Plaquetas	-.020	.009	5.366	1	.021	.980	.964	.997
Constante	4.093	1.979	4.276	1	.039	59.901		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: PL.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Paroxística.

XII. DISCUSION Y CONCLUSIONES

Discusión

La infección por patógenos virales, bacterianos o fúngicos dispara una respuesta inflamatoria sistémica compleja como parte de la inmunidad innata. La activación de los sistemas de defensa del huésped da como resultado la activación posterior de la coagulación y la generación de trombina como componentes críticos de comunicación entre las vías de amplificación humoral y celular, un término llamado tromboinflamación o inmunotrombosis. (25, 26).

En pacientes con coagulopatía inducida por sepsis (SIC), tiene importancia la evolución de la hemostasia adaptativa y en la coagulopatía intravascular diseminada (DIC) inducida por falla multiorgánica continúa siendo motivo de reto terapéutico ante complicaciones comórbidas. La coagulación se activa por la respuesta inflamatoria a través de varias vías procoagulantes. Los polifosfatos, derivados de microorganismos, activan las plaquetas, los mastocitos y el factor XII (FXII) en la vía de contacto de la coagulación, y exhiben otras y en la coagulopatía funciones posteriores en la amplificación de la respuesta procoagulante de la vía de coagulación intrínseca (27).

Las vías del complemento también contribuyen a la activación de la coagulación y sus factores. Aunque las trampas extracelulares de neutrófilos están presentes en los trombos, los componentes individuales de la trampa extracelular de neutrófilos del ADN y las histonas libres de células activan la vía de contacto y mejoran otras vías protrombóticas que dan como resultado la generación de trombina. (28, 29).

Los mecanismos moleculares asociados al patógeno son aspectos importantes de las complejas interacciones entre la respuesta inmune y la coagulación y en la sepsis (30).

Los efectos inflamatorios de las citocinas también resultan en células endoteliales vasculares activadas y lesiones endoteliales con propiedades protrombóticas resultantes. Los pacientes críticos con alto riesgo de mortalidad pueden beneficiarse en el éxito de las intervenciones lo cual a su vez puede depender del curso del tiempo la evolución de la infección y del arte médico. Los inhibidores circulantes de la serina proteasa, incluida la antitrombina, el

inhibidor de la C1 esterasa y la proteína C, disminuyen en el contexto de la respuesta inflamatoria a la infección (31).

El cierre fibrinolítico que también ocurre en la sepsis se caracteriza por una mayor actividad de PAI-1, lo que resulta en bajos niveles de dímeros-D. Como resultado, la optimización de la terapia específica puede basarse en el curso temporal de la enfermedad, en el cual resulta vital la vigilancia de la prueba de coagulación (32).

Los pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 recientemente confirmada o presunta deben realizarse pruebas de coagulación al ingreso, que incluyen dímero D, PT, aPTT, fibrinógeno y recuento de plaquetas, pruebas que pueden proporcionar información pronóstica útil. El aumento del dímero D asociado con los no sobrevivientes y la rápida caída del fibrinógeno asociado con la CID pueden observarse dentro de los 7 a 11 días posteriores al inicio de los síntomas o de 4 a 10 días después de la hospitalización.

La prolongación del PT y aPTT, con disminución del recuento de fibrinógeno y plaquetas, también coinciden con la duración de la hospitalización, comenzando claramente entre 7 y 10 días después del ingreso, aunque el aumento del dímero D puede comenzar en el día 4. Estos pacientes están gravemente enfermos con fisiología séptica; los cambios progresivos de la coagulación pueden indicar el desarrollo de CID que puede ser independiente de los efectos de COVID-19 y es debido a la progresión (18).

Un reto en cuestión del uso de la anticoagulación con dosis terapéuticas se ha encontrado en muchas UCI en todo el mundo debido a la dificultad de trasladar a los pacientes con ventilación mecánica a escáneres de tomografía computarizada y al deseo de limitar la exposición del personal a los pacientes con COVID-19 +. El dímero D generalmente no es útil, dadas las elevaciones iniciales significativas en estos pacientes. Los hallazgos clínicos de descompensación respiratoria repentina, evidencia de tensión cardíaca derecha en la ecocardiografía o TVP observada en la ecografía de la extremidad inferior realizada por estas razones se han utilizado para aumentar la anticoagulación con dosis terapéuticas. No podemos discutir la necesidad pragmática de utilizar la anticoagulación terapéutica en este entorno basado en perspectivas clínicas, lo cual se vuelve aún más controversial cuando el en-

fermo infectado por SARS.Cov2 tiene al momento de la infección implicaciones de riesgo de sangrado debido a enfermedades adyacentes o terapéutica de uso crónico del enfermo al momento de su ingreso hospitalario

El reto en la anticoagulación incrementa su importancia en pacientes con COVID-19 y fibrilación auricular. Como se ha revisado, actualmente no existe un consenso de como llevar a cabo la anticoagulación en estos pacientes ya que se presentan con diferentes comorbilidades, diferente rango de edad, la gravedad de la enfermedad y diferentes alteraciones bioquímicas a tener en cuenta.

En estudios realizados en la población de Wuhan se observó que el 20% de los pacientes que se ingresaron a la unidad de cuidados intensivos presentaron eventos tromboembólicos, asociada a una elevada mortalidad, sin embargo, se desconoce esta cifra en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular.

En nuestro estudio se admitieron un total de 25 pacientes, la edad promedio fue de 69 ± 11 , de los cuales correspondieron al género femenino el 40% (10) y al masculino 60 (15). Se midió el IMC en promedio de nuestro grupo fue de 26.08 ± 3.3 y obesidad de acuerdo a la OMS fueron 3 pacientes, el 20% del género masculino.

Se midieron diferentes variables hematológicas, como la hemoglobina, hematocrito, niveles de plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, niveles de coagulación donde se midió el Tiempo Protrombina (TP) dentro de rangos de normalidad para nuestro grupo fue de 13.6 ± 3.07 . Tiempo de tromboplastina activada (TTPa) 27.7 ± 8.3 , -índice internacional normalizado (INR) 1.06 ± 0.25 . Valoración de la función renal con valores de creatinina resultado 1.09 ± 0.56 , una p de 0.04 entre los dos géneros, femenino 0.84 ± 0.23 y género masculino 1.25 ± 0.66 . Se midieron pruebas de función hepática, Creatina Fosfocinasa (CPK) . en promedio 31 (12 - 838), género femenino 51.1 (12-838), masculino 121 (32. 579) con una p 0.09.

Los productos de degradación de la fibrina como dímero D en nuestro grupo de pacientes fue de 913 (403 - 12.336) y fibrinógeno 341 (122- 564).

Los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva fue de $9,8 \pm 9.2$, procalcitonina $0.56(0.04 - 3.90)$. Niveles de interleucina (IL-6) $59(5 - 525)$.

Los patrones de presentación de la fibrilación auricular de acuerdo a la Sociedad Europea de cardiología fue un 56% (14) de pacientes con fibrilación auricular paroxística, seguido de 32% (8) con diagnóstico de fibrilación auricular de reciente diagnóstico.

De los medicamentos anticoagulantes recibidos por estos pacientes previo a la hospitalización 12 (48) recibían apixabán. La anticoagulación recibida por estos pacientes durante su estancia hospitalaria fue enoxaparina en el 96% de los pacientes. Recibieron hidroxicloroquina el 92%, lopinavir/ritonavir 24% y tocilizumab el 15%.

Algunos centros hospitalarios han sugerido guías en el manejo de anticoagulación en estos pacientes, sin embargo, esto continua siendo un reto por analizar. En el caso de nuestro estudio se utilizó heparina de bajo peso molecular en el 96% de los pacientes. Como en el estudio presentado por David Vivas se tomó como reto en la anticoagulación a pacientes que presentaran PCR mayor 15, dímero D > 3 veces valor normal, IL-6 mayor 40 y ferritina mayor 1.000.

En la Revista Mexicana del Seguro Social se hace la recomendación de iniciar trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular 1mg/kg peso cada 24 horas y recomiendan anticoagulación con dosis de heparina bajo peso molecular a dosis de 1mg/kg cada 12 horas si presentan dímero D mayor a 2000 o datos sugestivos de tromboembolia pulmonar o trombosis venosa profunda. Esta recomendación basándose en el dímero D como parámetro para anticoagulación se asocia a menores eventos trombóticos, también reportado en el estudio de David Vivas, sin embargo considero importante tener en cuenta a que paciente nos enfrentamos, como son las comorbilidades y el resto de los parámetros de gravedad de la enfermedad y parámetros inflamatorios, de esta manera prevenir los eventos adversos. En nuestro estudio los niveles más altos de dímero D se asocio a un mayor reto para la anticoagulación en estos pacientes, así como también se puede observar niveles más altos en los pacientes que presentar complicaciones. Como ya ha sido demostrado por un estudio de Jecko Thachil que los pacientes con mas comorbilidades y pacientes de mayor edad tienen tienden a tener cifras más elevadas de dímero D y mayor mortalidad.

Otro dato importante encontrado en nuestro estudio fue la cuenta plaquetaria al ingreso, se relacionó con un mayor reto en la anticoagulación de estos pacientes, sin embargo sin encontrarse en niveles que contraindicaran la anticoagulación. Es un valor a tener en cuenta ya que en un estudio por Lippi G identifico que la cuenta de plaquetas en estos pacientes era menor en los pacientes mas graves y la trombocitopenia se relacionó con un riesgo mayor de desarrollar la forma grave de la enfermedad. De los marcadores de inflamación se encontró que los niveles más altos de ferritina se encontraba en el grupo de pacientes en los cuales el reto de anticoagulación fue mayor. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de los marcadores de inflamación ni en el resto de las pruebas de coagulación, inclusive en los pacientes que presentaron eventos de sangrado.

En nuestro estudio no se encontró ningún evento tromboembólico y se encontraron mayores eventos de sangrado. De las complicaciones encontradas fueron 2 pacientes con ulcera gástrica, 1 paciente con epistaxis, 1 hematoma facial, 1 hematoma retroperitoneal, 1 hemorragia retroperitoneal, 1 hemorragia tubo digestivo alto y 1 hemorragia tubo digestivo bajo. Los cuales finalmente son los que llevaron al medico al reto terapéutico.

Algo que ha destacado en autopsias de pacientes con COVID-19 es la presencia de numerosos trombos, tanto en vasos de pequeño y grande calibre, esto reportado en el estudio de Sharon E. Fox. En estos pacientes se observó dilatación de ventrículo derecho, esto probablemente secundario a trombosis pulmonar aguda, sin embargo también puede ser secundario a la neumonitis que presentan y cuadros de hipoxemia severa que condicionan vasoconstricción arterial e incremento de las presiones arteriales. Sin embargo, se desconoce cuántos de los pacientes con infección por Sars Cov2, incluso sin tener presentación pulmonar infecciosa, presentan incremento en la lesión endotelial, fenómenos de trombosis microvascular. Consideramos en el grupo de pacientes estudiados en esta serie, es difícil establecer el riesgo incrementado de trombosis de acuerdo a niveles séricos de Dímero D. La presencia de trombosis a nivel árbol pulmonar sin repercusión hemodinámica, donde la utilización del Gold Standard como es la angiotac pulmonar permite identificar a los pacientes con eventos trombóticos, y alado de la cama del paciente para evaluar si se presentan cambios ecocardiográficos con datos sugerentes de tromboembolia pulmonar con dilatación de ven-

trículo derecho, o datos de disfunción ventricular derecho, son situaciones de vigilancia cardiológica para decidir la terapéutica a seguir, en pacientes con daño cardiovascular, lo cual debe estar aunado a las consideraciones de interacción medicamentosa en cada paciente y las comorbilidades.

Limitaciones del estudio.

Las limitaciones que encontramos dentro de nuestro estudio, el principal es que se realizó dentro un grupo pequeño de pacientes, dentro un centro hospitalario privado. Con diferentes demográficas con otros centros dentro de la Ciudad de Mexico. Los hallazgos de este estudio deberían ser confirmados por un estudio con mayor población.

Conclusión.

Hay evidencia de coagulopatía y riesgo de trombosis en pacientes con infección por COVID-19 lo cual requiere de terapia anticoagulante. En la terapia anticoagulante no hay evidencia suficiente y específica en pacientes con COVID-19 y fibrilación auricular. En este estudio de pacientes infectados con SARS-CoV2, la FA más prevalente fue paroxística. En pacientes que tenían niveles más elevados de dímero D, IL-6 y ferritina así como niveles bajos de plaquetas, representaron un reto en el manejo anticoagulante ya que presentaron sangrado versus los que no tuvieron hemorragia de cualquier tipo los cuales tuvieron niveles menores de marcadores de inflamación y trombosis y mejor cuenta plaquetaria y a pesar del estado grave no hubo muertes.. Las recomendaciones y guías de la era pre-COVID-19 para el manejo anticoagulante requieren siempre del juicio clínico para resultados de éxito.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Epidemiología de la fibrilación auricular. Rev. Esp. Cardiol Supo. 2016; 16(A) 2-7
- 2.- Juan Carlos Kasky. Inflamacion y trombosis en fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2011;64(7):551–553
- 3.- Libby. P. Simon. Inflammation and thrombosis. The Color thickens. Circulation 2001; 103: 1718-1720
- 4.- J.A.Ibáñez Pérez de Viñaspre J.Gómez Bitrian R.Royo Hernández M.de Azúa Jiménez C.- Marco López L.Urieta González Anticoagulación oral en la fibrilación auricular: ¿qué guía el uso de los nuevos fármacos? SEMERGEN Vol 44, Issue 5. 2018, Pag 297 -303
- 5.- European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962 doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- 6.- Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabín J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E (ed.). Guía para el diagnóstico y el tratamiento del ic tus. Barcelona: Prous Science, 2006; 1-23.
- 7.- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285(18):2370–2375.
- 8.- Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994–1998: analysis of data from the general practice research database. Heart. 2001;86(3):284–288.
- 9.- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation. 2006;114(2):119-125.
- 10.- 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation
11. John W. E. Eikelboom Stuart. Warfarin in patients with Mechanical Heart Valves.
12. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis. Toshiki Kuno, et al.. Volume 75, Issue 3, January 2020.. Journal of the American College of Cardiology (JACC)
13. Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. Open Heart 2016;3:e000441.
14. Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2017 Jun;33(6):737-746.
15. James D Douketis. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2015;373:823-33.
16. Robert P. Giugliano MD. Edoxaban versus warfarin patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369:2093-2104

- 17.-Jecko Thachil. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19, *J Thromb Haemost.* 2020;18:1023–1026
18. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847
19. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;8981(20):145-148.
20. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1989-1994.
21. Vivas D, Et Al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID - 19. Posicionamiento del grupo de trabajo de trombosis cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Eso Cardiol.* 2020
22. Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury /acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11:414–422.
23. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1020- 1022.
24. Vivas D, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2020.
25. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34-45.
26. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):117. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133(9):906-918.
27. Smith SA, Mutch NJ, Baskar D, Rohloff P, Docampo R, Morrissey JH. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(4):903-908.
28. Subramaniam S, Jurk K, Hobohm L, et al. . Distinct contributions of complement factors to platelet activation and fibrin formation in venous thrombus development. *Blood.* 2017;129(16):2291-2302.
29. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost.*

- 2018;16(2):231-241. [28. Noubouossie DF, Reeves BN, Strahl BD, Key NS. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. *Blood*. 2019;133(20):2186-2197.
30. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(10):776-787.
31. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):283-294.
32. Semeraro F, Colucci M, Caironi P, et al. . Platelet drop and fibrinolytic shutdown in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2018;46(3):e221-e228.
- Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations. *Anesthesiology*. 2018;128(3):657-670.