



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**ANTICOAGULACION EXTENDIDA EN PACIENTES EGRESADOS CON
COVID-19**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
CARLOS ARTURO MADRIGAL SALCEDO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
CARDIOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO**



Ciudad Universitaria, CD. MX, NOVIEMBRE DEL 2021



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.

AUTORIZACIONES

DR. FÉLIX MARTÍNEZ ALCALA
Subdirector de enseñanza e investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. ENRIQUE BENITO GOMEZ ALVAREZ
Profesor titular del curso de Especialidad Cardiología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO
Asesor de tesis del curso de Especialidad Cardiología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. CARLOS ARTURO MADRIGAL SALCEDO
Residente de Cardiología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

ÍNDICE

HOJA FRONTAL.....	1
INDICE.....	3
RESÚMEN.....	4
ABREVIATURAS.....	4
INTRODUCCION.....	6
ANTECEDENTES.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	17
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	18

RESUMEN

A un año de establecer como pandemia por COVID 19, causada por SARS-COV-2, se tienen pocas opciones terapéuticas; uno de las principales bases fisiopatológicas del COVID-19 incluyen el mecanismo endotelio-trombo-inflamación, este estado protrombotico puede permanecer varias semanas e incluso sin presencia del SARS-COV-2, siendo posible que pacientes egresados mantengan un riesgo de trombosis microvascular y/o macrovascular.

Actualmente los pacientes hospitalizados reciben heparina de bajo peso molecular y no fraccionada, pero no todos pueden acceder a estos fármacos al egreso. El objetivo del presente estudio es informar nuestra experiencia con anticoagulantes orales en diferentes dosis en pacientes egresados con COVID-19.

Material y metodos: Serie de casos retrospectivo de pacientes con COVID-19 confirmado, de moderado a severo que ameritaron estancia hospitalaria, uso de oxigeno suplementario y que egresaron con tratamiento anticoagulante con DOAC. Se evaluara el curso clinico de los pacientes, sus biomarcadores, estudios de imagen y complicaciones.

ABREVIATURAS

AC - Anticoagulación

ACV - Accidente Cerebrovascular

AE - Evento Adverso

aPTT - Tiempo de tromboplastina parcial activado

CCC - Centro de Coordinación Clínica

CrCl - Depuración de Creatinina

CRF - Formulario de Informe de Casos

CRO - Organización de Investigaciones Clínicas

CTA - Aplicación de Pruebas Clínicas

dBP - Presión Arterial Diastólica

DCC - Centro de Coordinación de Información

DIC - Coagulación Intravascular Diseminada

DOAC - Anticoagulante Oral Directo

DVT - Trombosis Venosa Profunda
eCRF - Formulario Electrónico de Informe de Casos
ESKD - Enfermedad Renal Terminal
FDA - (Administración de Alimentos y Medicamentos)
FiO2 - Fracción Inspirada de Oxígeno
GCP - Buena Práctica Médica
HIT - Trombocitopenia Inducida por Heparina
ICF - Formulario de Consentimiento Informado
ICH - Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de Medicamentos de Uso
IL-6 - Interleucina-6
UCI- Unidad de Cuidados Intensivos
IRB - Proporción Internacional Normalizada
ISTH - Comité de Revisión Institucional
LAR - Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia
LMWH - Representante Legal Autorizado
PE - Heparina de Bajo Peso Molecular
REB - Embolia Pulmonar
SAE - Comité Regulador de Ética
SARS-CoV-2 - Síndrome Respiratorio Agudo Grave Coronavirus 2
sBP - Presión Arterial Sistólica
SpO2 - Saturación de Oxígeno
SSC - Comité Científico y de Normalización
UFH Heparina No Fraccionada
VTE Tromboembolia Venosa
WHO - Organización Mundial de la Salud

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) es una enfermedad viral debida al coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) con inicio en Wuhan, China, en diciembre 2019 y con progresión a pandemia (marzo 2020), la cual se ha convertido en una prioridad para la comunidad científica. El espectro clínico de la enfermedad por coronavirus 2019 ha presentado desafíos de diagnóstico y tratamiento sin pautas clínicas basadas en evidencia.¹

La principal característica de SARS-COV-2 es su predominante afección al sistema respiratorio sin embargo causa diversas complicaciones en otros sistemas, teniendo una serie de importantes implicaciones cardiovasculares.^{2,3,4} Se ha observado disfuncion endotelial que se genera por daño directo por el SARS-COV-2 mediado por ECA2, lo que sugiere el daño a nivel microcirculatorio como microtrombosis pulmonar.⁵

La respuesta inflamatoria sistémica puede llegar a una tormenta de citoquinas, esencialmente interleuquina-1, interleuquina-6 y factor de necrosis tumoral alfa, que aunado a la lesión endotelial causa un estado protrombotico (aumento del factor tisular, activación del sistema de complemento, activación plaquetaria y reducción de anticoagulantes naturales (antitrombina III, inhibidor del factor tisular y proteína C).^{5,6}

El mecanismo endotelio-trombo-inflamacion ha causado una mayor tasa de eventos tromboticos: hay una mayor prevalencia de lesiones microtromboticas pulmonares, siendo hasta 2 veces mas alta en pacientes criticos por otras enfermedades.⁷

El estado protrombotico puede permanecer varias semanas e incluso sin presencia del SARS-COV-2, siendo posible que pacientes egresados mantengan un riesgo de trombosis microvascular y/o macrovascular, exacerbando el riesgo factores como la disminucion en la actividad fisica ya sea por disnea o aislamiento, cumpliendose asi la triada de Virchow: hipercoagulabilidad, lesion endotelial y estasis venosa.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular previa tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos por COVID-19. Las personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular tienen riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares incidentes.⁸

Hay varias formas en las que la pandemia de COVID-19 puede afectar la prevención y el tratamiento de la enfermedad trombótica y tromboembólica. Los efectos directos de COVID-19 o los efectos indirectos de la infección, como la enfermedad grave y la hipoxia, pueden predisponer a los pacientes a episodios trombóticos. Los informes preliminares sugieren que las anomalías hemostáticas, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID), se producen en pacientes afectados por COVID-19.^{9,10}

ANTECEDENTES

Se han observado índices de trombosis arterial o venosa del 25% y 31% respectivamente, a pesar de la anticoagulación, un gran número de pacientes con SDRA secundario a COVID-19 desarrollaron complicaciones trombóticas potencialmente mortales.¹¹ Las necropsias posteriores corroboraron estas observaciones demostrando una incidencia alta de macro y micro trombos en múltiples órganos.¹² En otro reporte de 11 autopsias realizadas en Australia, se encontró que todos los pacientes tenían trombosis segmentaria o subsegmentaria de la arteria pulmonar.¹³

A más de un año de esta nueva enfermedad, v. Hasta ahora se ha establecido que el tratamiento inmunomodulador con corticoide juega un papel esencial en la recuperación de pacientes con COVID-19.¹⁴

Es probable que la anticoagulación ayude en el manejo de pacientes con COVID-19. Nadkarni et al observó que con el uso de anticoagulación se asoció a menor mortalidad hospitalaria e intubación.¹⁵

Se debaten los criterios para iniciar el tratamiento anticoagulante en pacientes con COVID-19, y algunos estudios inician la anticoagulación profiláctica en cada paciente hospitalizado, otros basados en el riesgo estratificado de TEV, mientras que otros sugieren la inclusión de pacientes ambulatorios con factores de riesgo.^{16,}

17, 18, 19

La terapia de escalada no está clara en muchos estudios. Los estudios que mencionan el aumento de la dosificación, se refieren al uso de HBPM o HNF a la dosificación terapéutica completa con un solo estudio que sugiere el uso de anticoagulantes directos (DOAC).^{20, 21, 22}

Actualmente se busca definir la relación entre dosis de anticoagulantes y su beneficio (REMAP-CAP, ACTIV-4 y ATTACC), recientemente se detuvo el ingreso de pacientes críticos con COVID-19 debido a que no se observó beneficio.²³ Con base en los resultados provisionales de más de 1,000 pacientes moderadamente enfermos ingresados en el hospital, los hallazgos mostraron que las dosis completas de anticoagulantes, además de ser seguras, eran superiores a las dosis que normalmente se administran para prevenir trombosis en pacientes hospitalizados.²⁴

El tratamiento con enoxaparina es limitado en nuestro medio, debido al alto costo, la aplicación parenteral y la alta demanda; en México Chacek-Saslavsky et al. analizaron de forma retrospectiva el tratamiento ambulatorio con anticoagulantes directos mostrando que el uso de DOAC de forma ambulatoria puede ser segura y eficaz, solo un paciente presentó hemorragia subconjuntival leve.²⁵

Actualmente está en discusión la estrategia de tromboprolifaxis extendida para pacientes con COVID-19 después del alta hospitalaria con el fin de disminuir secuelas y prevenir complicaciones.¹

Pocos estudios hacen referencia al uso de terapia anticoagulante tras el alta, con anticoagulante oral directo (ACOD) o HBPM como fármacos de referencia.^{19, 20} Se sugiere un tiempo de 7 a 14 días e incluso hasta 35-42 días con uso de DOAC teniendo base estudios previos en pacientes no COVID-19.^{26, 27, 28, 29}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A un año de la declaración de pandemia por COVID-19, el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV-2), ha conducido a índices elevados de morbilidad y mortalidad; se han propuesto diversas opciones terapéuticas sin embargo los ensayos clínicos fueron mostrando su ineficacia. Hasta ahora se ha establecido que el tratamiento inmunomodulador con corticoide juega un papel esencial en la recuperación de los pacientes y que también podría serlo el tratamiento con anticoagulante.

Se ha observado disfuncion endotelial que se genera por daño directo por el SARS-COV-2 mediado por ECA2, lo que sugiere el daño a nivel microcirculatorio como microtrombosis pulmonar.

La respuesta inflamatoria sistémica puede llegar a una tormenta de citoquinas, esencialmente interleuquina-1, interleuquina-6 y factor de necrosis tumoral alfa, que aunado a la lesion endotelial causa un estado protrombotico. El mecanismo endotelio-trombo-inflamacion ha causado una mayor tasa de eventos tromboticos: hay una mayor prevalencia de lesiones microtromboticas pulmonares, siendo hasta 2 veces mas alta en pacientes criticos por otras enfermedades

El estado protrombotico puede permanecer varias semanas e incluso sin presencia del SARS-COV-2, siendo posible que pacientes egresados mantengan un riesgo de trombosis microvascular y/o macrovascular. Actualmente esta en discusion la estrategia de tromboprofilaxis extendida para pacientes con COVID-19 despues del alta hospitalaria con el fin de disminuir secuelas y prevenir complicaciones. Pocos estudios hacen referencia al uso de terapia anticoagulante tras el alta, con anticoagulante oral directo (ACOD) o HBPM como fármacos de referencia.

Ante el beneficio potencial en el uso de anticoagulantes al egreso surge la siguiente pregunta de investigacion.

¿El uso de anticoagulantes directos será eficaz y seguro cómo tratamiento anticoagulante en pacientes egresado con COVID-19 confirmado?

JUSTIFICACIÓN

Debido a una falta de evidencia rigurosa de regímenes óptimos de anticoagulación, la terapéutica al egreso de pacientes con COVID-19 varían de manera significativa. Específicamente, la elección del anticoagulante, la dosificación y la duración del tratamiento no son bien comprendidos. En última instancia, se necesita información de los esquemas utilizados así como sus potenciales beneficios y complicaciones.

OBJETIVO GENERAL

- 1.- Determinar la eficacia de los anticoagulantes directos en pacientes egresados con COVID-19 confirmado.
- 2.- Determinar la seguridad de los anticoagulantes directos con COVID-19 confirmado.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la eficacia de acuerdo a el criterio de valoración primario de eficacia: tiempo transcurrido hasta el primer evento, dentro de los 30 días al egreso, del combinado de:

- Mortalidad por toda causa
- Intubación que requiera ventilación mecánica
- Tromboembolismo sistémico (incluyendo embolia pulmonar) confirmado mediante imágenes o que requiera intervención quirúrgica
- Accidente cerebrovascular (ACV) isquémico confirmado a través de imágenes
- Rehospitización

Determinar la seguridad de acuerdo a el criterio de valoración primario de seguridad: es el índice de sangrado BARC de 3 o 5 (binario).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio.

Estudio analítico-observacional de cohorte retrospectivo.

Población de estudio.

Pacientes que ameritaron hospitalización, casos confirmados de COVID-19 (basados en la PCR o prueba positiva de antígenos para SARS-CoV-2) como para casos sospechosos de COVID-19 y que egresaron con tratamiento anticoagulante directo de Enero 2021 a Mayo 2021.

Universo de trabajo

Pacientes del Centro Médico Nacional en las áreas de hospitalización y/o terapia intensiva con diagnóstico confirmados de COVID-19 (basados en la PCR o prueba positiva de antígenos para SARS-CoV-2) como para casos sospechosos de COVID-19 que egresaron con tratamiento anticoagulante de Enero 2021 a Mayo 2021.

Esquema de selección.

Definición del grupo control.

Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 egresados del centro médico nacional 20 de Noviembre con tratamiento anticoagulante directo.

Definición del grupo a intervenir.

No se realizarán intervenciones entre grupos

Criterios de inclusión.

Pacientes que ameritan hospitalización tanto para casos confirmados de COVID-19 (basados en la PCR o prueba positiva de antígenos para SARS-CoV-2) como para casos sospechosos de COVID-19, basados en 3 criterios (los 3 criterios deben estar presentes en los casos sospechosos):

- a. Fiebre >38 grados Celsius
- b. Saturación de O₂ ≤94
- c. Indicadores de laboratorio anormales (al menos 1)
 - i. Dímero-D ≥ 1.0 µg /mL
 - ii. CRP >2 mg/L
 - iii. Ferritina >300 µg/L
 - iv. Linfopenia <1500 células/m³

Pacientes que al egreso en el esquema de tratamiento considere utilizar terapia coadyuvante con anticoagulante directo.

Criterios de exclusión.

1. Edad <18 años
2. Tratamiento con dosis terapéutica de UFH o LMWH, antagonistas de la vitamina K.
3. Pacientes con condiciones médicas que ameriten anticoagulación
4. Embarazo (mujeres en edad fértil deben contar con una prueba negativa de embarazo antes de su participación)
5. Pacientes con enfermedad renal terminal (ESKD) o diálisis crónica

12.5.5 Criterios de eliminación.

No recibir tratamiento anticoagulante directo

Tipo de muestreo.

Muestreo probabilístico - Muestreo aleatorio simple

Muestreo no probabilístico - Muestreo por conveniencia de acuerdo con los criterios de inclusión

De acuerdo con el cálculo del tamaño muestral para pruebas de muestras grandes para proporciones, tomando como variable de interés la proporción de eventos trombóticos, con una precisión del 95% y un poder estadístico del 50%, se determinó lo siguiente:

$$n = \frac{(Z_{\alpha})^2 (p(1 - p))}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 [0.5(1 - 0.5)]}{(0.15)^2}$$

$$n = \frac{(3.84)(0.25)}{0.022}$$

n= 43 x 20% de pérdidas en el estudio = 51.6= 52

Por lo cual se necesitarán 52 pacientes

ASPECTOS ETICOS

De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, se trata de una investigación con riesgo mayor mínimo.

- Se someterá a revisión por parte de los Comités de Investigación, Bioseguridad y Ética en Investigación del CMN “20 de Noviembre” para su aprobación.
- Los datos recabados se mantendrán de manera confidencial, solo el personal autorizado del CMN “20 de Noviembre” podrá tener acceso a la información.
- Se recabarán todos los efectos adversos relacionados al tratamiento con rivaroxaban y apixaban por que puedan presentarse durante el estudio.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

EL ESTUDIO SE CONSIDERA DE RIESGO MINIMO.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD PARA EL PACIENTE

Se realizara registro del expediente electronico, no implica riesgos de bioseguridad para el paciente ya que la terapia esta indicada según el criterio del medico tratante, el procedimiento médico de diagnóstico está estandarizado y no implica riesgos de bioseguridad para el paciente, mencionados en la PROY-NOM-030-SSA2-2017.

Cuando el paciente presente un evento adverso menor será atendido inmediatamente por del investigador responsable del estudio, en caso de presentar eventos adversos serán atendidos inmediatamente por el personal médico del servicio de Cardiología por el investigador responsable del estudio, permaneciendo el paciente hospitalizado en el servicio de Cardiología hasta la solución del evento.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD PARA LOS INVESTIGADORES

Los procedimientos descritos no involucran el manejo de muestras biológicas; por lo que las medidas de bioseguridad generales incluyen el uso de barreras físicas tales como bata de laboratorio, guantes de nitrilo.

ANALISIS ESTADISTICO

Análisis del Objetivo Primario de Eficacia

La valoración primaria de los resultados de eficacia es el tiempo transcurrido hasta el primer evento, dentro de los 30 días del egreso, considerando una combinación de mortalidad por toda causa, intubación que requiera ventilación mecánica, tromboembolismo sistémico (incluyendo embolia pulmonar) confirmado mediante imágenes o que requiera una intervención quirúrgica O ACV isquémico confirmado a través de imágenes. Se considerará que el paciente ha experimentado este resultado cuando ocurra alguno de los componentes. De otra forma, el paciente será censurado para análisis, tomando el último día de vida conocido y libre del evento. El tiempo hasta el primer evento se definirá como el número de días entre la aleatorización y la ocurrencia del evento. Este tiempo hasta el primer evento se calculará utilizando las curvas de Kaplan-Meier.

Análisis del Objetivo Primario de Seguridad

La valoración primaria de seguridad del sangrado BARC de 3 o 5 en los primeros 30 días al egreso, se determinará utilizando una prueba para dos proporciones diferentes.

Los índices de sangrado entre los grupos serán comparados utilizando la regresión de Poisson.

Análisis de Objetivos Secundarios

Análisis del Objetivo Primario de Eficacia

La valoración primaria de los resultados de eficacia es el tiempo transcurrido hasta el primer evento, dentro de los 30 días del egreso, considerando una combinación de mortalidad por toda causa, intubación que requiera ventilación mecánica, tromboembolismo sistémico (incluyendo embolia pulmonar) confirmado mediante imágenes o que requiera una intervención quirúrgica O ACV isquémico confirmado a través de imágenes. Se considerará que el paciente ha experimentado este resultado cuando ocurra alguno de los componentes. De otra forma, el paciente será

censurado para análisis, tomando el último día de vida conocido y libre del evento. El tiempo hasta el primer evento se definirá como el número de días entre la aleatorización y la ocurrencia del evento. Este tiempo hasta el primer evento se calculará utilizando las curvas de Kaplan-Meier.

Análisis del Objetivo Primario de Seguridad

La valoración primaria de seguridad del sangrado BARC de 3 o 5 en los primeros 30 días al egreso, se determinará utilizando una prueba para dos proporciones diferentes. Los índices de sangrado entre los grupos serán comparados utilizando la regresión de Poisson.

Análisis de Objetivos Secundarios

La mortalidad por toda causa, muerte CV, intubación y ventilación mecánica, infarto del miocardio (de acuerdo con la 4ta definición universal, tipos 1,2 y 3), embolia pulmonar confirmada a través de imágenes o autopsia, ACVs (y de manera separada ACV isquémicos y hemorrágicos) confirmados mediante imágenes o autopsia, tromboembolismo sistémico confirmado mediante imágenes o que requiera intervención quirúrgica, trombosis venosa profunda confirmada a través de imágenes, días sin soporte de órganos, días sin UCI, necesidad de ventilación mecánica no invasiva o cánula nasal de alto flujo, días sin ventilador (días de supervivencia sin asistencia de ventilador mecánico), días sin hospitalización (días de supervivencia fuera del hospital valorado durante los 30 días siguientes a la aleatorización), sangrado BARC de 2, 3 o 5. El análisis del riesgo competitivo, considerando la muerte como un riesgo competitivo, utilizando los métodos de Gray y Fine, se usará para calcular la incidencia acumulada de causa específica.

Resultados

Se analizaron a 52 pacientes egresados con diagnóstico de COVID-19 y que recibieron anticoagulación directa; de estos pacientes el 83% recibió rivaroxaban y el 17% apixaban (Fig 1). La edad media fue de 52 años, el 66% fueron hombres. Las principales comorbilidades observadas fueron obesidad (58%), hipertensión arterial sistémica (32%), diabetes mellitus (29%) y tabaquismo (12%) (Fig. 2). Además de la anticoagulación, los pacientes recibieron oxígeno suplementario según su requerimiento.

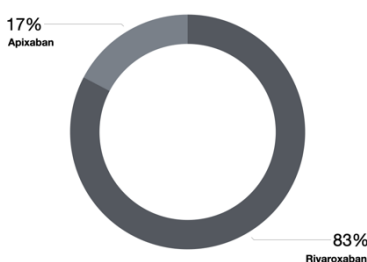


Fig 1.

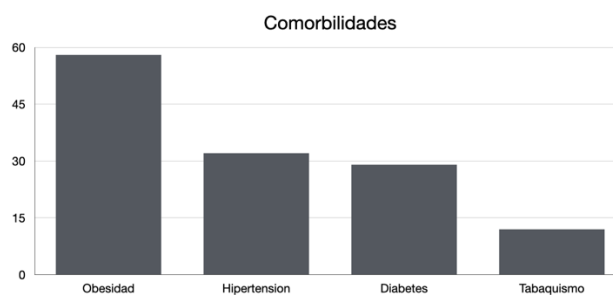


Fig. 2

En cuanto a las variables bioquímicas se documentó una elevación de ferritina y dímero D al egreso, con tendencia a la disminución de leucocitos y linfocitos. Del grupo de pacientes analizados a 30 días no hubo re-hospitalización ni se reportaron eventos de sangrado mayor y solo se reportó un evento de sangrado no significativo (BARC 1; epistaxis). No se registraron eventos tromboticos agudos en la población estudiada.

Tabla 1

Laboratorio	Total (n = 52)
Leucocitos (x10 ³ /μL)	5.5 (4 - 10)
Hemoglobina (g/dL)	14.2 (12 - 15)
Plaquetas (x10 ³ /μL)	215 (160 - 340)
Linfocitos (x10 ³ /μL)	0.6 (0.5 - 1.2)
BUN (mg/dL)	15 (13 - 22)
Creatinina (mg/dL)	0.9 (0.7 - 1.2)
Dímero D (μg/mL)	0.9 (0.3 - 1.5)
Ferritina (ng/mL)	770 (330 - 1600)

Discusión

El tratamiento para COVID-19 generalmente se ve orientado hacia el proceso inflamatorio, se suele utilizar esteroide e inmunomodulares con este fin, sin embargo, esta entidad suele presentar complicaciones tromboembolicas tanto en la hospitalización como en el manejo ambulatorio, por lo que se actualmente se busca cual es el régimen de anticoagulación o trombo profilaxis del que se benefician este grupo de pacientes. El estado protrombotico puede permanecer varias semanas, y el uso de anticoagulante directos esta en debate, algunos estudios inician la anticoagulación profiláctica en cada paciente hospitalizado, otros basados en el riesgo estratificado de TEV, mientras que otros sugieren la inclusión de pacientes ambulatorios con factores de riesgo. En la población del presente estudio no se observaron episodios de sangrado mayor, re-hospitalización, muerte ni fenómenos tromboticos, pudiendo ser seguro y eficaz el uso de anticoagulantes directos al egreso.

Conclusiones

El uso de anticoagulantes directos en pacientes egresados con COVID-19 puede ser seguro y eficaz, pudiendo ser una medida terapéutica en pacientes de alto riesgo de eventos tromboticos. Se requiere estudios aleatorizados para comparar que medida terapéutica disminuye la incidencia y mortalidad asociada a eventos tromboticos en covid-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa, A., Weinstein, E., Sahoo, D., Thompson, S., Faccincani, R., & Ragazzoni, L. (2020). How to Build the Plane While Flying: VTE/PE Thromboprophylaxis Clinical Guidelines for COVID-19 Patients. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 14(3), 391-405. doi:10.1017/dmp.2020.195
2. Clerkin KJ, Fried JA, Rakhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020 Mar 21 [E-pub ahead of print].
3. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;7
4. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27 [E-pub ahead of print]
5. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood [Internet]*. 2020 Jun 4;135(23):2033–40
6. Kasinathan G, Sathar J. Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anti-coagulation in COVID-19 disease: A review. *Ann Med Surg*

- [Internet]. 2020;56(June):173–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.06.035>
7. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Mottola FF, et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 Aug 18;(0123456789). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11239-020-02242-0>
 8. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;7
 9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18: 844–7
 10. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020 Mar 4 [E-pub ahead of print]
 11. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x. Epub 2020 May 4.
 12. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine* 2020; published online May 6. DOI:10.7326/M20-2003
 13. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350-361. doi:10.7326/M20-2566
 14. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 17;NEJMoa2021436. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
 15. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno P, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized with COVID-19: A Single Health System Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Aug 26;27631. Available from: <http://www.onlinejacc.org/content/early/2020/08/24/j.jacc.2020.08.041.abstract>
 16. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(4):526–534. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.04.009
 17. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020. doi: 10.1111/jth.14854
 18. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

19. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
20. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
21. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus.* 2020;18(3):167–169. doi: 10.2450/2020.008320
22. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(4):526–534. doi:10.1016/j.jvsv.2020.04.009
23. National Institutes of Health (NIH). NIH ACTIV Trial of blood thinners pauses enrollment of critically ill COVID-19 patients [Internet]. *News Releases.* 2020 [cited 2021 Jan 31]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-activ-trial-blood-thinners-pauses-enrollment-critically-ill-covid-19-patients>
24. National Institutes of Health (NIH). Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized COVID-19 patients [Internet]. *News Releases.* 2021 [cited 2021 Jan 31]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/full-dose-blood-thinners-decreased-need-life-support-improved-outcome-hospitalized-covid-19-patients>
25. Chacek-Saslavsky S, Hernández-Pérez AL, Moguel R, Gallardo-Hernández AG. Safe and effective early start of oral anti-coagulant therapy in ambulatory patients with COVID-19. *Cardiovasc Metab Sci.* 2021; 32 (1): 9-15. <https://dx.doi.org/10.35366/98225>
26. Yang ZYM, Mao C, Tang JL. Apixaban versus Enoxaparin in Medically Ill Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Feb 23;366(8):767–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc1200176>
27. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Feb 7;368(6):513–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1111096>
28. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Aug 11;375(6):534–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1601747>
29. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(4):526–534. doi:10.1016/j.jvsv.2020.04.009