



UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 04 de noviembre

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Pilar Cristina Rivera Pama _____, con C.C. No. ____ _1075284898____,

Isabel del Pilar Cardoso Moreno _____, con C.C. No. ____1075262561____,

Edien Humberto Gomez Cordoba _____, con C.C. No. ____1075273111____,

Carlos Mario Perdomo Perez _____, con C.C. No. ____1019130789____,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o _____

titulado Revisión sistemática sobre el tratamiento anticoagulante en pacientes con COVID-19__presentado y aprobado en el año __2021____ como requisito para optar al título de

Especialistas en epidemiología_;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS**



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Edier Humberto Gomez

Firma: PIAR C. RIVERA P

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

EL AUTOR/ESTUDIANTE: Carlos Mario Perdomo

Firma: Rubel Cardoso Orengo
RM: 1071 262561

Firma: 

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS**



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 4
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Revisión sistemática sobre el tratamiento anticoagulante en pacientes con COVID-19

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Cardozo Moreno	Isabel del Pilar
Gómez Córdoba	Edien Humberto
Perdomo Pérez	Carlos Mario
Rivera Pama	Pilar Cristina

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro Betancourt	Dolly

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Epidemiología

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Epidemiología

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS

DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO



CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	2 de 4
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2021 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 28

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general_x___ Grabados___
Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sin ilustraciones__ Tablas
o Cuadros__

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

1. Covid 19
2. Anticoagulante_
3. Mortalidad
4. Compliraciones
5. Ensayo controlado aleatorio

Inglés

1. Covid 19
2. Anticoagulant
3. Mortality
4. Complications
5. Randomized controlled trial

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	3 de 4
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

Objetivo: determinar el impacto del tratamiento anticoagulante en pacientes hospitalizados con covid 19. Método de búsqueda: Bases de datos como Medline (PubMed), Cochrane Library, ScienceDirect, Lilacs, ensayos clínicos y EMBASE publicados del 1 de diciembre de 2019 al 31 de agosto de 2021. Criterios de elegibilidad: Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y estudios cuasiexperimentales con resultados, en pacientes entre 18 y 89 años, hospitalizados con diagnóstico de COVID 19 en tratamiento con terapia anticoagulante, ya sea en dosis profiláctica, intermedia o terapéutica de trombo. Resultados: Se encontraron un total de 4690 pacientes hospitalizados por covid 19. El estudio ACTION demostró un beneficio clínico medido por la duración de la estancia hospitalaria. En el ECA MULTIPLATAFORMA, la anticoagulación en dosis terapéuticas no aumentó la probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria, el RR fue de 0,84 (IC del 95%, 0,64 a 1,11;). En HESACOVID, no se observaron diferencias en la tasa de mortalidad por todas las causas a los 28 días.

Conclusión: La anticoagulación con dosis terapéuticas no genera impacto ni mitiga el curso de la enfermedad en pacientes críticos, pero sí mejora los resultados clínicos en pacientes no críticos que utilizan heparinas, ya que con el uso de anticoagulantes directos se establece que existe un mayor riesgo de hemorragias

Palabras clave: Covid 19, anticoagulante, ensayo controlado aleatorizado, mortalidad, complicaciones.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Summary:

Objective: to determine the impact of anticoagulant treatment in hospitalized patients with covid 19. Search method: Databases such as Medline (PubMed), Cochrane Library, ScienceDirect, Lilacs, clinical trials and EMBASE published from December 1, 2019 to August 31, 2021.



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	4 de 4
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

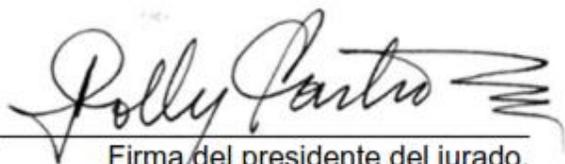
Eligibility criteria: Randomized clinical trials and quasi-experimental studies with results were included, in patients between 18 years and 89 years, hospitalized with a diagnosis of COVID 19 under management with anticoagulant therapy, either in prophylactic, intermediate or therapeutic thrombus doses. Results: A total of 4690 patients hospitalized for covid 19 were found.

The ACTION study demonstrated clinical benefit measured by length of hospital stay. In MULTIPLATFORM RCT, anticoagulation in therapeutic doses did not increase the probability of survival until hospital discharge, RR was 0.84 (95% CI, 0.64 to 1.11;). In HESACOVID, no differences were observed in the mortality rate from all causes at 28 days.

Conclusion: Anticoagulation with therapeutic doses does not generate an impact or mitigate the course of the disease in critical patients, but it does improve the clinical results in non-critical patients using heparins, since with the use of direct anticoagulants it is established that there is a greater risk of bleedings

Keywords: Covid 19, anticoagulant, randomized controlled trial, mortality, complications

APROBACION DE LA TESIS



Firma del presidente del jurado.

Nombre Presidente Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN
PACIENTES CON COVID-19

ISABEL DEL PILAR CARDOSO MORENO
EDIEN HUMBERTO GÓMEZ CÓRDOBA
CARLOS MARIO PERDOMO PÉREZ
PILAR CRISTINA RIVERA PAMA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA
NEIVA
2021

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN
PACIENTES CON COVID-19

ISABEL DEL PILAR CARDOSO MORENO

EDIEN HUMBERTO GÓMEZ CÓRDOBA

CARLOS MARIO PERDOMO PÉREZ

PILAR CRISTINA RIVERA PAMA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Epidemiología

Asesores

MAICKOL TIRADO CASTRO

Magister en Epidemiología

GISELLA BONILLA SANTOS

Magister en Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

FACULTAD DE SALUD

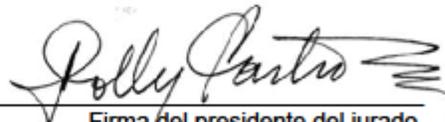
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA

NEIVA

2021

Nota de aceptación

Aprobado mediante Acta de Sustentación
No. 006 del 5 de noviembre de 2021


Firma del presidente del jurado.

Firma del jurado.

Firma del jurado.

Neiva, 5 de noviembre de 2021.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecemos a nuestros tutores Maickol Tirado Castro; Enfermero Magíster en Epidemiología y a Gisella Bonilla Santos Psicóloga Esp. Estadística Magíster en Epidemiología quienes con sus conocimientos y apoyo nos guiaron a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscábamos.

También agradecemos a la Universidad Surcolombiana por brindar todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación.

CONTENIDO

	pág
INTRODUCCIÓN	10
1. METODOLOGÍA	12
1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
1.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS	14
2. RESULTADOS	15
2.1 MORTALIDAD EN PACIENTES TRATADOS CON DIFERENTES DOSIS DE ANTICOAGULANTES	20
2.2 EVENTOS TROMBÓTICOS ENTRE PACIENTES TRATADOS CON DIFERENTES DOSIS DE ANTICOAGULANTES	20
3. DISCUSIÓN	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1 Cadenas de búsqueda	12
Tabla 2. Evaluación de riesgo de sesgos	17

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. PRISMA 2009 Diagrama de Flujo	16

RESUMEN

Objetivo: determinar el impacto del tratamiento anticoagulante en pacientes hospitalizados con covid 19. **Método de búsqueda:** Bases de datos como Medline (PubMed), Cochrane Library, ScienceDirect, Lilacs, ensayos clínicos y EMBASE publicados del 1 de diciembre de 2019 al 31 de agosto de 2021. **Criterios de elegibilidad:** Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y estudios cuasiexperimentales con resultados, en pacientes entre 18 y 89 años, hospitalizados con diagnóstico de COVID 19 en tratamiento con terapia anticoagulante, ya sea en dosis profiláctica, intermedia o terapéutica de trombo. **Resultados:** Se encontraron un total de 4690 pacientes hospitalizados por covid 19. El estudio ACTION demostró un beneficio clínico medido por la duración de la estancia hospitalaria. En el ECA MULTIPLATAFORMA, la anticoagulación en dosis terapéuticas no aumentó la probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria, el RR fue de 0,84 (IC del 95%, 0,64 a 1,11;). En HESACOVID, no se observaron diferencias en la tasa de mortalidad por todas las causas a los 28 días.

Conclusión: La anticoagulación con dosis terapéuticas no genera impacto ni mitiga el curso de la enfermedad en pacientes críticos, pero sí mejora los resultados clínicos en pacientes no críticos que utilizan heparinas, ya que con el uso de anticoagulantes directos se establece que existe un mayor riesgo de hemorragias

Palabras clave: Covid 19, anticoagulante, ensayo controlado aleatorizado, mortalidad, complicaciones.

SUMMARY

Objective: to determine the impact of anticoagulant treatment in hospitalized patients with covid 19. **Search method:** Databases such as Medline (PubMed), Cochrane Library, ScienceDirect, Lilacs, clinical trials and EMBASE published from December 1, 2019 to August 31, 2021.

Eligibility criteria: Randomized clinical trials and quasi-experimental studies with results were included, in patients between 18 years and 89 years, hospitalized with a diagnosis of COVID 19 under management with anticoagulant therapy, either in prophylactic, intermediate or therapeutic thrombus doses. **Results:** A total of 4690 patients hospitalized for covid 19 were found.

The ACTION study demonstrated clinical benefit measured by length of hospital stay. In MULTIPLATFORM RCT, anticoagulation in therapeutic doses did not increase the probability of survival until hospital discharge, RR was 0.84 (95% CI, 0.64 to 1.11;). In HESACOVID, no differences were observed in the mortality rate from all causes at 28 days.

Conclusion: Anticoagulation with therapeutic doses does not generate an impact or mitigate the course of the disease in critical patients, but it does improve the clinical results in non-critical patients using heparins, since with the use of direct anticoagulants it is established that there is a greater risk of bleedings

Keywords: Covid 19, anticoagulant, randomized controlled trial, mortality, complications

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoV) son un grupo de virus de ARN de cadena simple con envoltura; pertenecientes a la familia Coronaviridae, hasta el momento se sabe que existen 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma (1), de los cuales solo el tipo alfa y beta infectan a los humanos originando desde resfriados comunes en personas inmunocompetentes, (229E, OC43, NL63 y HKU1) hasta Síndromes de dificultad respiratoria aguda (SARS-CoV y MERS-CoV) (2,3) En diciembre del 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, China; se reportó un nuevo betacoronavirus (3) que causaba manifestaciones respiratorias y sistémicas, designado a este como COVID 19; el cual se extendió a nivel mundial, generando que el 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de Salud (OMS) lo declarara pandemia(2,4).

Al inicio de la pandemia el número de casos nuevos y graves aumentó a diario y rápidamente, debido a la fácil transmisión del virus por parte de los pacientes con síntomas leves o asintomáticos, siendo esta una enfermedad muy contagiosa y se transmite por microgotas al toser o estornudar; Desde el inicio de la pandemia se evidencio que el 80% de las personas infectadas presentaron un cuadro leve, el 15% tenía una enfermedad grave y el 5% una enfermedad crítica, además encontrando que aproximadamente el 10% de la población infectada por covid 19 requirió manejo intrahospitalario, de los cuales un 10% fue manejado en Unidad de cuidado intensivo(UCI), necesitando ventilación invasiva o presentando fallo multiorgánico (5).

Se vio con el pasar del tiempo entre la primera y segunda ola la tasa de mortalidad se mantuvo alrededor de 1 a 2% que variaba geográficamente, aunque el número de casos aumentó entre ellas a un ritmo más lento respectivamente.(6) A la fecha a nivel mundial se han informado más de 200 millones de casos confirmados de covid 19, encontrando a la semana del 19 octubre del 2021 46 mil muertes a nivel mundial por dicha patología, tendencia que va en disminución. en todas las áreas del mundo salvo en Europa. (7)

Una de las principales complicaciones del COVID 19 es el daño agudo del endotelio vascular con la subsecuente activación de la cascada de coagulación, (8) lo que desencadena el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa o trombosis arterial; siendo una de las más importantes la aparición de embolia pulmonar (EP) que tiene una frecuencia informada en pacientes con COVID-19 en estado crítico aproximadamente del 20 al 30% (9)(10) Encontrando que la tasa de mortalidad de pacientes con neumonía por covid 19 y EP asociado se aproxima a un 45% (11). Con la literatura disponible, está claro que el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) es muy alto en pacientes con COVID-19, especialmente aquellos que requieren cuidados intensivos durante la hospitalización. (12) Los pacientes con COVID-19 y TEV tienen un alto riesgo de

mortalidad. (13) Esta condición ha llevado a desarrollar estudios sobre la frecuencia de esta patología, así como su impacto en el pronóstico de la enfermedad. (12,14)

Estudios como bertiletti, et al, renato D et al, ewan c et al,(17-18-19)(15–17) ha evidenciado altas tasas de eventos vasculares trombóticos en pacientes críticamente enfermos a pesar de recibir un manejo anticoagulante profiláctico, se ha propuesto modificaciones a el manejo profiláctico tales como el aumento de su dosis o el aumento en los periodos de tromboprofilaxis, encontrado varias opciones terapéuticas(15,16)); A pesar del arduo trabajo científico y del progresivo incremento en la producción científica, aún se conoce poco sobre la efectividad de estas opciones terapéuticas para disminuir la progresión de este tipo de complicaciones trombóticas con su consiguiente mortalidad. (17)

No existe claridad de las dosificaciones del manejo anticoagulante y su rol en la prevención de complicaciones trombóticas que viene de estudios observacionales primarios como se expresó previamente (11,15), por lo que subyace la necesidad de realizar una búsqueda sistemática en la actual literatura, con la inclusión de estudios tipo ensayos clínicos controlados para describir de manera concreta como se ha realizado el uso de anticoagulación y sus dosis óptimas para la prevención de eventos tromboembólicos, además se describiera otros eventos como su seguridad y aparición de efectos adversos de estos medicamentos.

1. METODOLOGÍA

La revisión sigue las recomendaciones de los elementos de informes preferidos para Revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA), que permite clasificar una serie de elementos en la literatura investigativa basados en evidencia para evaluar la calidad de los contenidos.

Cuatro autores formados (E. Gomez, I. Cardoso, P. Rivera, C. Perdomo) realizaron de forma independiente una búsqueda sistemática de literatura en las bases de datos: Medline (PubMed), Cochrane Library, ScienceDirect, Lilacs, clinical trials y EMBASE para identificar estudios relacionados que cumplieran los criterios para la revisión publicados desde el 01 de diciembre del 2019 hasta agosto 31 de 2021.

La estrategia de búsqueda fue basada en la metodología PICO respondiendo a la pregunta "impacto del tratamiento anticoagulante en pacientes hospitalizados con covid 19, con palabras clave como Covid 19, "2" Anticoagulant, "3" Randomized Controlled Trial y "4" Complications, basados en una combinación de vocabulario estandarizado (MeSH o EMTREE) sin restricción en el idioma. Las cadenas de búsqueda generadas se detallan o relacionan en la tabla 1.

Tabla 1 Cadenas de búsqueda

BASE DE DATOS	TÉRMINOS MESH
CENTRAL COCHRANE: 8 ARTÍCULOS	* ("Covid-19" Or "Coronavirus Disease 19" Or "Sars-Cov-2") In Record Title And "Anticoagulants" Or "Anticoagulant Drugs" Or "Agents, Anticoagulation" Or "Thrombin Inhibitors" Or "Antithrombic" Or "Heparin" Or " Low Molecular Weight Heparin" Or "Platelet Aggregation Inhibitors" Or "Antithrombotic" In Title Abstract Keyword And "Coagulopathy" Or "Embolism" Or " Thrombosis" Or "Hemorrhage" Or "Gastrointestinal Hemorrhages" Or "Hemorrhage, Brain" Or "Hemorrhage, Cerebral" In Keyword ("COVID-19" OR " 2019-nCoV Diseases" OR "SARS-CoV-2") in Record Title AND "Anticoagulation" OR "Thrombin Inhibitors" OR "Antithrombic" OR "anticoagulant " in Title Abstract Keyword
MEDLINE (PUBMED)	(((((Coronavirus) Or (Sars Cov 2)) Or (Covid 19)) And (Anticoagunlant)) Or (Prophylactic Anticoagulants)) Or

53 ARTÍCULOS	(Therapeutic Anticoagulation)) And (Thrombotic Complications) ((((Covid 19) Or (Coronavirus)) Or (Sars Cov 2)) And (Anticoagunlant)) Or (Prophylactic Anticoagulants)) Or (Therapeutic Anticoagulation) ((((((Covid 19) Or (Sars Cov 2)) And (Anticoagulation)) Or (Prophylactic Anticoagulants)) Or (Therapeutic Anticoagulants)) And (Pulmonary Embolism))
LILACS : 81 ARTÍCULOS	((((((Covid 19) Or (Sars Cov 2)) And (Anticoagulation)) Or (Prophylactic Anticoagulants)) Or (Therapeutic Anticoagulants)) And (Pulmonary Embolism))
SCIENCEDIRECT 75 ARTÍCULOS	prophylactic anticoagulation vs therapeutic anticoagulation in patients with covid Randomized Controlled Trial
EMBASE 101 ARTICULOS	(('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('anticoagulation'/exp OR anticoagulation) OR 'therapeutic anticoagulation' OR (therapeutic AND ('anticoagulation'/exp OR anticoagulation)) OR 'prophylactic anticoagulants' OR (prophylactic AND ('anticoagulants'/exp OR anticoagulants))) AND ('intervention'/exp OR intervention) AND [randomized controlled trial]/lim AND [2020-2021]

Los estudios identificados fueron ensayos clínicos controlados de pacientes con diagnóstico confirmado de covid 19 hospitalizados que dentro de su manejo farmacológico incluyeran uso de anticoagulación profiláctica o terapéutica con sus respectivas dosis, en donde además se evaluarán desenlaces como mortalidad, deterioro clínico, eventos trombóticos o hemorrágicos usados como desenlaces secundarios en nuestra investigación.

Los resultados de la búsqueda de cada base de datos se exportaron al gestor bibliográfico Mendeley®, con eliminación de citas duplicadas y posterior revisión de títulos y resúmenes además de la identificación de los términos claves para establecer los artículos potencialmente útiles. En la siguiente fase se realizó la lectura de texto completo para definir la elegibilidad a partir de los criterios de inclusión y exclusión.

1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Ensayos clínicos aleatorizados y estudios cuasi experimentales, que incluyan pacientes entre los 18 a 89 años, hospitalizados con diagnóstico de infección por Sars Cov 2, con PCR o alguna prueba molecular positiva, en manejo con terapia anticoagulante ya sea en dosis trombo profiláctica, intermedia o terapéutica.

Estudios que describan y evalúen el manejo con anticoagulantes en pacientes con diagnóstico de COVID 19, en diferentes dosis (dosis profiláctica, dosis terapéutica o dosis intermedia) y cuyo resultado de interés fueran las complicaciones (eventos trombóticos, hemorragias y muerte) secundarias al uso de la misma.

Estudios que presentaban de forma completa los resultados (desenlace o las complicaciones por el uso de manejo antitrombótico).

1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

estudios que compararon el manejo anticoagulante a diferentes dosis con medicamentos coadyuvantes para terapia antitrombótica, placebos o ninguna intervención. Además, no se tuvieron en cuenta los estudios realizados en animales o in vitro.

1.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Una vez identificados los artículos de interés encontrados en las diferentes bases de datos, se recuperó el texto completo. Posteriormente se realizó la extracción de la información por dos autores expertos (E. Gomez, I. Cardoso) utilizando un formulario estandarizado preconstruido que incluían: título del artículo, autor, año de publicación, ubicación, tipo de estudio, la duración del estudio, el tamaño de la muestra, descripción de la población, ámbitos, criterios diagnósticos, fecha de inicio, diseño, número de pacientes perdidos durante el estudio, anticoagulación (nombre del anticoagulante usado y dosis), frecuencia de evaluación del estudio, resultado principal y hallazgos claves; la verificación y evaluación fue realizada por 3 autores de forma independiente (P. Rivera, L. Gomez, C Perdomo). Los desacuerdos fueron resueltos mediante técnicas de discusión grupales realizadas de manera no presencial, mediante la plataforma de meet.

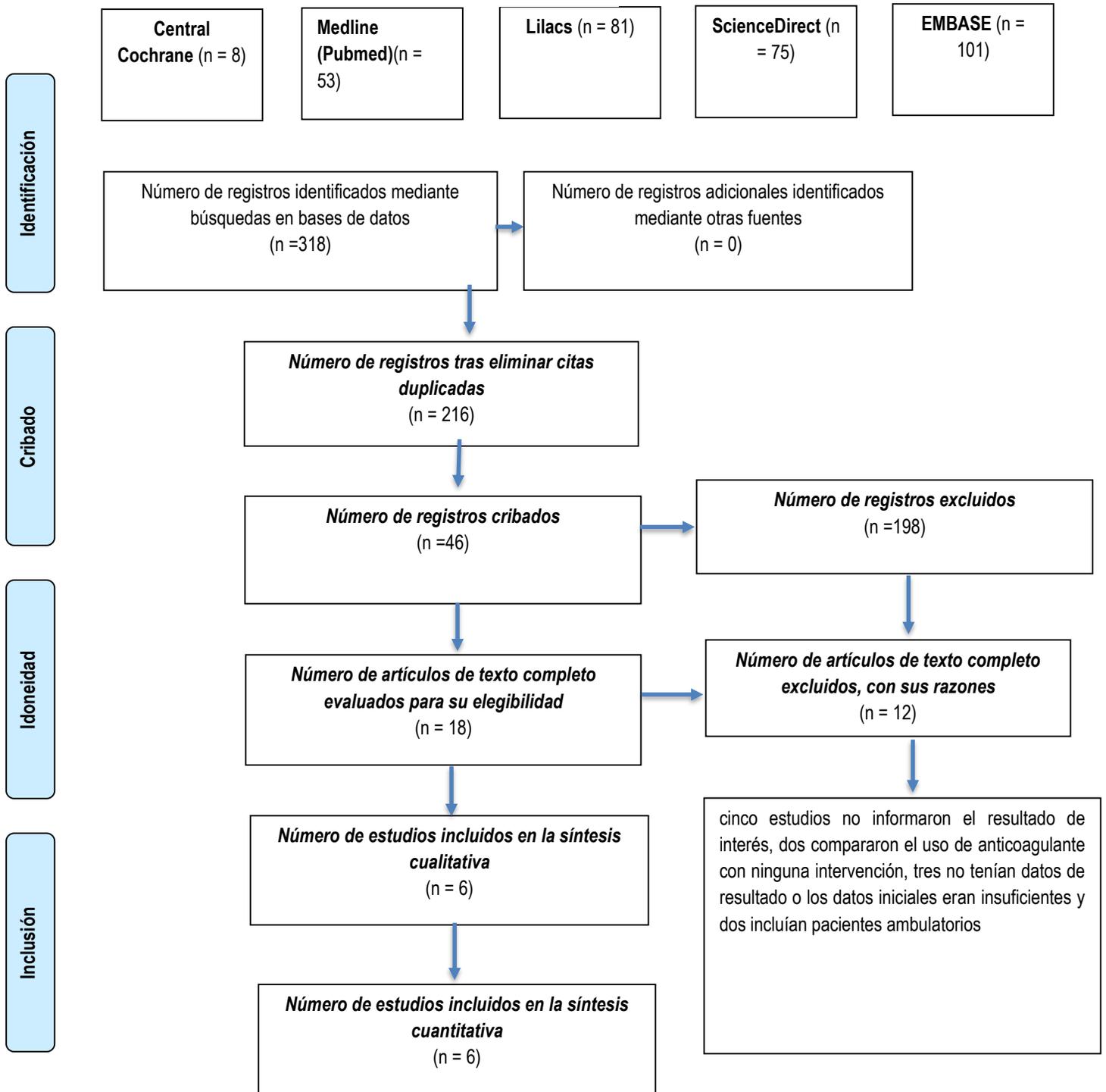
2. RESULTADOS

2.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CARACTERÍSTICAS

Las búsquedas iniciales arrojaron 318 registros en total, de los cuales se excluyeron 102 después de la eliminación de duplicados, quedando 216 registros de los cuales se revisó el título y el resumen de cada artículo, buscando en estos dos apartados los datos de interés; se excluyeron 198 registros. Posteriormente se evaluaron 18 estudios restantes para determinar su elegibilidad para ser incluidos en esta revisión sistemática.

De los 18 estudios restantes se encontró que cinco artículos no informaron el resultado de interés del presente artículo, dos estudios compararon el uso de anticoagulante con ninguna intervención, tres estudios no tenían datos de resultado o los datos iniciales eran insuficientes y dos estudios incluían pacientes ambulatorios, por lo que fueron excluidos. En definitiva 6 estudios fueron incluidos en la síntesis cualitativa final. (Figura 1), Cinco ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos, controlados, de etiqueta abierta, y un ensayo aleatorizado, abierto, de un solo centro.

Figura 1. PRISMA 2009 Diagrama de Flujo



Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son catalogados como la piedra angular de la medicina basada en la evidencia y como eje de la formación de conocimiento de alta

calidad. Diversos tipos de sesgos pueden comprometer sus resultados y afectar su validez, por lo que se realizó la evaluación de riesgo de sesgos según la guía basada en dominios de la colaboración COCHRANE® la cual se aplica para calificar el riesgo de sesgos de los estudios y su validez. En la clasificación de cada uno de los 6 dominios a evaluar se definió como alto riesgo, bajo riesgo de sesgo y riesgo poco claro según la recomendación. dejando este como un último ítem a calificar para definir si serían incluidos los estudios en nuestra revisión. Los detalles sobre la evaluación metodológica se plantean en la Tabla 2.

Esta revisión sistemática se basa en una muestra combinada de 4.690 pacientes

Tabla 2. Evaluación de riesgo de sesgos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ACTION Renato D Lopes. 2021	+	+	●	+	+	+	
HESACOVID Anna Cristina Bertoldi Lemos	+	+	●	●	+	?	
INSPIRATION Behnood Bikdeli 2021	+	+	●	+	+	+	
REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC critically patient	+	+	?	+	+	+	
The ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP Noncritically	+	+	?	+	+	+	
Usha S. Perepu multicenter controlled trial .2021	+	+	●	●	?	?	

hospitalizados con COVID-19 con información reportada relacionada con la mortalidad, eventos trombóticos y hemorrágicos, en países de América y Europa.

Los tamaños de la muestra variaron ampliamente en los estudios desde 20 hasta 2.219 pacientes, se encontró que la edad media en la mayoría de los estudios fue de 56 años

Y el índice de masa corporal (IMC) medio fue mayor o igual a 30 en la mayoría de los estudios.

Tabla 3. Características de los estudios seleccionados

Nombre	Autor	Diseño	Localización año	Objetivo	Intervención	Pacientes	Hallazgos
<i>Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomized, controlled trial</i>	Renato D Lopes	Ensayo pragmático, de etiqueta abierta (con adjudicación cega), multicéntrico, aleatorizado, ensayo controlado	El estudio se realizó en 31 hospitales de Brasil, en pacientes en estancia de hospitalización o UCI Desde el 24 de junio del 2020 hasta el 26 de febrero del 2021	Evaluar si la anticoagulación terapéutica es eficaz para prevenir complicaciones en pacientes hospitalizados con COVID-19 con una concentración elevada de dímero D	Anticoagulación a dosis terapéutica Anticoagulación a dosis Profiláctica	615 pacientes El primer grupo recibió anticoagulación terapéutica 311 El segundo grupo recibió anticoagulación profiláctica 304	El beneficio clínico neto compuesto del tiempo de estancia hospitalaria, el tiempo transcurrido hasta la muerte, la aparición de eventos tromboticos y la aparición de hemorragia clínicamente relevante no fue estadísticamente significativa ni diferente entre grupos.
<i>Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial</i>	Uelia S. Prepu	El ensayo prospectivo, estudio intervencionista aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta	El estudio se realizó el estudio en 3 centros de Estados Unidos: The University of Iowa, Iowa City, IA (coordinating center), Gundersen Health System, La Crosse, WI, and Louisiana State University Health Shreveport, Shreveport, LA Desde el 26 de abril del 2020 hasta el 06 de enero del 2021	Comparar los resultados en adultos hospitalizados con COVID-19 grave tratados con enoxaparina profiláctica estándar versus dosis intermedia.	Anticoagulación a dosis intermedia Anticoagulación a dosis Profiláctica	176 pacientes El primer grupo recibió anticoagulación a dosis intermedia 88 El segundo grupo recibió anticoagulación profiláctica 88	La dosis intermedia de enoxaparina ajustada por peso no es más eficaz que la dosis profiláctica de enoxaparina para prevenir la muerte o trombotosis en una población de adultos hospitalizados con COVID-19 grave.
<i>Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID)</i>	Anna Cristina Bercidí Lemos	Ensayo de fase II, aleatorizado, abierto, de centro único	El estudio se realizó Brasil, en pacientes admitidos en UCI Desde abril de 2020 hasta julio de 2020.	Comparar la administración de anticoagulante a dosis intermedias y profilácticas en pacientes diagnosticados con covid 19 admitidos en uci	Anticoagulación a dosis intermedia Anticoagulación a dosis Profiláctica	20 pacientes El primer grupo recibió anticoagulación a dosis intermedia 10 El segundo grupo recibió anticoagulación profiláctica 10	Este ensayo clínico aleatorizado, controlado y de etiqueta abierta demostró que la enoxaparina terapéutica mejoró el intercambio de gases con el tiempo y aumentó la proporción de liberación exitosa de la ventilación mecánica sin embargo se observó diferencias en la tasa de mortalidad por todas las causas a los 28 días.
<i>Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19</i>	The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators	Ensayo clínico aleatorizado, Multicéntrico, adaptativo, controlado aleatoriamente multipaiaforma e integrado	El estudio se realizó en el ámbito hospitalario de países como Reino Unido, USA, Canadá, Brasil, Otros- Pacientes con requerimiento de UCI Desde el 1 de abril del 2020 al 08 de abril 2021	Determinar si una estrategia inicial de manejo con anticoagulación a dosis terapéutica mejora la supervivencia hospitalaria, reduce la duración de estancia en la unidad de cuidados intensivos y disminuye el soporte de órganos en pacientes críticos con COVID-19.	Anticoagulación a dosis terapéutica Anticoagulación a dosis Profiláctica	1090 pacientes El primer grupo recibió anticoagulación a dosis terapéutica 534 El segundo grupo recibió anticoagulación profiláctica 554	En pacientes críticos con Covid-19, una estrategia inicial de anticoagulación a dosis terapéutica no se asoció con una mayor probabilidad de supervivencia a alta hospitalaria o un mayor número de días libres de órganos cardiovasculares o respiratorios
<i>Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19</i>	The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators	Ensayo clínico aleatorizado, Multicéntrico, abierto, adaptativo, multipaiaforma y controlado	El estudio se realizó en el ámbito hospitalario de países como Reino Unido, USA, Canadá, Brasil, Otros- Pacientes con requerimiento de UCI Desde el 1 de abril del 2020 al 08 de abril 2021	Determinar si una estrategia inicial de anticoagulación en dosis terapéutica mejora la supervivencia hospitalaria y reduce la duración de la enfermedad cardiovascular o respiratoria a nivel de la UCI en pacientes que no están críticamente enfermos.	Anticoagulación a dosis terapéutica Anticoagulación a dosis Profiláctica	2219 pacientes El primer grupo recibió anticoagulación a dosis terapéutica 1171 El segundo grupo recibió anticoagulación profiláctica 1048	Entre los pacientes no críticos hospitalizados con Covid-19, una estrategia inicial de anticoagulación en dosis terapéutica con heparina aumentó la probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria con un uso reducido de soporte orgánico en comparación con el trombo profilaxia de atención habitual.
<i>Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial</i>	Benwood Biddell	Ensayos clínicos aleatorizados, controlados, de etiqueta abierta	Ambito hospitalario Desde el 20 de julio de 2020 y el 19 de noviembre de 2020	Comparar los efectos de la administración de anticoagulación a dosis intermedias y profilácticas en pacientes diagnosticados con covid 19 admitidos en uci	Anticoagulación a dosis intermedia Anticoagulación a dosis Profiláctica	562 pacientes El primer grupo recibió anticoagulación a dosis intermedia 276 El segundo grupo recibió anticoagulación profiláctica 286	No se evidenció marcada diferencia respecto a ambos brazos en su seguimiento a 90 días, lo que contrasta con otras indicaciones de dar dosis altas de anticoagulación

2.2 MORTALIDAD EN PACIENTES TRATADOS CON DIFERENTES DOSIS DE ANTICOAGULANTES

En ACTION se evidenció que el beneficio clínico neto compuesto por el tiempo de estancia hospitalaria, el tiempo transcurrido hasta la muerte, la aparición de eventos tromboticos y la aparición de hemorragia clínicamente relevante no fue estadísticamente significativa ni diferente entre grupos (RR 1.17 [IC 95% 0.82–1.66], $p = 0.45$). (16). En el estudio de RCT MULTIPLATAFORMA realizado en pacientes críticos la anticoagulación en dosis terapéutica no aumentó la probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria debido a que un total de 335 de 534 pacientes (62.7%) asignados a recibir anticoagulación en dosis terapéutica y 364 de 564 pacientes (64.5%) asignados a recibir anticoagulación en dosis profiláctica sobrevivieron al alta hospitalaria. La mediana de la razón de probabilidades proporcional ajustada para la supervivencia al alta hospitalaria fue de 0.84 (IC del 95%, 0.64 a 1.11; probabilidad posterior de inferioridad, 89.2%). (17) En el estudio de Patrick R, et al, realizado en pacientes no críticos el porcentaje de progresión a la intubación muerte en los pacientes tratados con dosis terapéutica es del 10.9% y en los pacientes tratados con tromboprolifaxis es de 12.1%. (18) En otro estudio la mortalidad por todas las causas en 30 días fue del 15% para los asignados a recibir dosis intermedia enoxaparina y el 21% para los asignados a recibir la dosis estándar enoxaparina ($p = 0.31$ mediante una prueba de chi-cuadrado). La razón de riesgo de mortalidad en el grupo de dosis intermedia en comparación con el grupo de dosis estándar fue de 0.67 (intervalo de confianza del 95%, 0.33 -- 1.7; $p = 0.28$). Después del ajuste por edad, sexo, IMC, e ingreso en la UCI, la razón de riesgo de mortalidad fue de 0.57 (IC del 95%, 0.28-1.17, $p = 0.12$) en la población por intención de tratar y 0.53 (95% IC, 0.24-1.13, $p = 0.10$) en la población por protocolo por lo cual se concluyó que no había diferencias significativas en la seguridad o eficacia de la dosis profiláctica estándar versus la dosis intermedia ajustada por peso de enoxaparina para prevenir la muerte o la trombosis a los 30 días. (19). En el estudio Cristina, Anna et al no se observó diferencias en la tasa de mortalidad por todas las causas a los 28 días. entre el grupo de enoxaparina terapéutica 1/10 (10%) y el grupo de anticoagulación profiláctica 3/10 (30%). (20). En INSPIRATION la mortalidad por todas las causas a los noventa días se adjudicó a 127 (46,0%) en los pacientes con anticoagulación a dosis intermedia y 123 (43,0%) en los pacientes con anticoagulación profiláctica (HR: 1,24; IC del 95%: 0,97–1,60) El ensayo no mostró una reducción en las tasas de 30 días de la mortalidad en pacientes con COVID-19 ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (odds ratio: 1,06; IC del 95%: 0,76-1,48; $p = 0,70$). (21).

2.3 EVENTOS TROMBÓTICOS ENTRE PACIENTES TRATADOS CON DIFERENTES DOSIS DE ANTICOAGULANTES

En ACTION la incidencia de eventos tromboticos individuales no fue significativamente diferente entre los grupos (RR 0.75 [IC del 95% 0.45–1.26], $p = 0.32$). (16). En el

estudio Patrick R, et al realizado en pacientes no críticos se produjo un evento trombótico importante o muerte intrahospitalaria en 94 de 1180 pacientes (8,0%) en el grupo de anticoagulación con dosis terapéutica y en 104 de 1046 pacientes (9,9%) en el grupo de tromboprolifaxis (17). En el estudio Patrick R, et al realizado en pacientes críticos; los pacientes asignados a recibir anticoagulación en dosis terapéutica presentaron menos eventos trombóticos en comparación a los pacientes asignados a recibir anticoagulación profiláctica (6,4% frente a 10,4%), y la incidencia de resultados secundarios de eficacia de eventos trombóticos mayores o muerte fue similar en los dos grupos (40,1% y 41,1%) (17) En Usha S. Perepu Et Al se diagnosticó trombosis arterial en el 3% de los pacientes que recibieron anticoagulación profiláctica, y del 6% en el grupo que recibió enoxaparina a dosis intermedia ($p = 0,72$). Además, se diagnosticó trombosis venosa en el 7% de los pacientes que recibieron dosis profiláctica y el 8% de los pacientes que recibieron dosis intermedia. (21)(19) En el estudio cristina, anna et al, no se investigó activamente la aparición de eventos trombóticos, sin embargo, se documentó dos eventos trombóticos en cada grupo (una trombosis venosa profunda (TVP) y una embolia pulmonar en el grupo profiláctico y dos TVP en el grupo terapéutico). (20). En INSPIRATION se produjeron 9 (3,3%) episodios de TEV en pacientes asignados a anticoagulación con dosis intermedia y en 10 (3,5%) pacientes asignados a anticoagulación profiláctica (HR: 0,93; IC del 95%: 0,48-1,76) y un paciente de cada grupo desarrolló un accidente cerebrovascular isquémico. (21).

2.4 EVENTOS DE SANGRADO ENTRE PACIENTES TRATADOS CON DIFERENTES DOSIS DE ANTICOAGULANTES

En ACTION se produjo hemorragia clínicamente relevante en 26 (8%) pacientes recibiendo anticoagulación terapéutica (de los cuales un episodio fue mortal por hemorragia intracraneal en un paciente clínicamente inestable) y 7 (2%) recibiendo anticoagulación profiláctica (RR 3 · 64 [IC del 95% 1 · 61–8 · 27], $p = 0 · 0010$; El tiempo medio para el desarrollo del primer evento hemorrágico en el grupo terapéutico fue de 11.0 días. (95% CI 5 · 0-14 · 5) y en el grupo profiláctico fue 14 · 0 días (9 · 0–22 · 0). (18)(16). En el estudio Patrick R, et al realizado en pacientes críticos las complicaciones hemorrágicas fueron poco frecuentes en ambos grupos de intervención ya que durante el período de tratamiento se produjo un episodio hemorrágico importante en el 3,8% de los pacientes asignados a recibir anticoagulación terapéutica y en el 2,3% de los asignados a recibir anticoagulación profiláctica. (18)

En el estudio Patrick R, et al realizado en pacientes no críticos se produjo una hemorragia mayor en 22 de 1180 pacientes (1,9%) en el grupo de anticoagulación con dosis terapéutica y en 9 de 1047 (0,9%) en el grupo de tromboprolifaxis de atención habitual. Se produjo una hemorragia mortal en 3 pacientes en el grupo de anticoagulación terapéutica y en 1 paciente en el grupo de tromboprolifaxis. No hubo episodios de hemorragia intracraneal ni TIH confirmada. (20)(18) En el estudio cristina, anna et al no

se registró sangrado mayor en ninguno de los grupos, Sin embargo 4 (40%) pacientes que recibían anticoagulación terapéutica y 2 (20%) pacientes que recibían anticoagulación profiláctica presentaron un sangrado que requirió atención médica; estos casos se asociaron a una caída significativa en los niveles de hemoglobina ($> 5 \text{ g / dL}$) sin ningún signo clínicamente evidente de hemorragia. (22)(20) En INSPIRATION a los 90 días de seguimiento, se produjo una hemorragia mayor en 7 (2,5%) de los pacientes asignados a anticoagulación a dosis intermedia en comparación con 4 (1,4%) en el grupo de anticoagulación profiláctica (HR: 1,82, IC del 95%: 0,53– 6.24) y se produjo una hemorragia mortal en tres pacientes aleatorizados a anticoagulación a dosis intermedia (diferencia de riesgo: 1,0%, IC del 95%: -0,1 a 2,3%). Además, se produjo trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $<20.000 / \text{fl}$) en 6 (2,2%) pacientes asignados a anticoagulación de dosis intermedia (diferencia de riesgo: 2,2%, IC del 95%: 0,4–3,8%). (21). Usha S. Perepu las hemorragias mayores y menores fueron infrecuentes, ocurriend en 2% en el grupo que recibía anticoagulación profiláctica y 7% en los pacientes que recibía anticoagulación a dosis intermedia. (21)

3. DISCUSIÓN

La infección por SARS COV 2 genera un afectación sistémica donde las coagulopatías juegan un papel fundamental debido a la respuesta inmunológica desregulada exagerada sobre el endotelio generando un estado proinflamatorio y por ende protrombótico. (22) Es posible que el inicio de la anticoagulación con dosis terapéuticas impacte y mitigue el curso de la enfermedad y sus consecuencias, incluyendo la muerte. (18)

En el estudio Renato D Lopes, et al, comparan la eficacia y seguridad de la anticoagulación terapéutica versus profiláctica en población con dímero D elevado que es un producto de degradación de la fibrina y es usado como predictor de mortalidad en pacientes con Covid 19 siendo 9 veces más alto en pacientes no sobrevivientes por Covid 19 que en los sobrevivientes. (23) Se incluyeron pacientes estables e inestables hemodinámicamente, donde el 8% (26 pacientes) de la población presentaron algún tipo de hemorragia en los asignados a anticoagulación terapéutica y siete (2%) asignados a anticoagulación profiláctica (riesgo relativo 3.64 [95% CI 1.61–8.27], $p=0.0010$), demostrando que si bien la anticoagulación terapéutica no mejora los desenlaces como el estado clínico, resultado trombótico con RR 0.75 (0.45–1.26) valor de $P=0.32$, ni disminuye mortalidad RR 1.49 (0.90–2.46) valor $p=0.13$, si incrementa el riesgo de sangrado en comparación con la anticoagulación profiláctica. Por lo tanto, se debe evitar el uso de rivaroxabán en dosis terapéuticas y otros anticoagulantes orales directos en pacientes hospitalizados con Covid-19 que no tengan un diagnóstico basado en la evidencia dado que generan un riesgo sobre el paciente.

Es importante resaltar que en el estudio Patrick R, et al, fundamentado en paciente con covid 19, no críticos, demostró que la anticoagulación con dosis terapéutica incrementa los días sin soportes comparado con la profilaxis antitrombótica (odds ratio ajustada, 1.27; intervalo creíble del 95%, 1.03 a 1.58) y además mejoró significativamente la supervivencia de este grupo al egreso hospitalario (intervalo creíble del 95%, 0.5 a 7.2). Lo anterior demuestra que en pacientes no críticos hospitalizados con Covid-19, la anticoagulación en dosis terapéutica con heparina de bajo peso molecular incrementa la supervivencia con una menor necesidad de soporte orgánico a nivel de la UCI a los 21 días en comparación con tromboprofilaxis de atención habitual, además de considerar un riesgo de sangrado menor (1.9% frente a 0.9%), respecto al uso de anticoagulantes directos (24). Por último, se demostró que por cada 1000 pacientes hospitalizados con enfermedad moderada, la estrategia de anticoagulación en dosis terapéuticas incrementa la supervivencia de 40 pacientes adicionales hasta el alta hospitalaria comparado con la tromboprofilaxis.

Respecto a los desenlaces secundarios relacionados con eventos trombóticos o hemorrágicos, se demostró que en Patrick R, et al, críticos la tasa más elevada de

eventos trombóticos fue del 40% vs un promedio de 10-15 % en los otros estudios como Renato D Lopes, et al. Respecto al estudio Patrick R, et al, no críticos se considera que puede haber introducido sesgos en la determinación de eventos trombóticos debido a que es un estudio de carta abierta; también es de anotar que dentro de su análisis introducen en una misma casilla eventos trombóticos + muerte, al realizar separación de esta, se encuentra una tasa similar a la descrita de un 6.4 y 10% en brazo dosis plena y profilaxis respectivamente.

Los resultados evidenciados en las revisiones rechazan la hipótesis que establece que la anticoagulación en dosis terapéutica beneficia a los pacientes críticamente enfermos con Covid-19. La hipótesis anterior se basa en estudios observacionales que informaron una asociación entre la dosis terapéutica de anticoagulación y mejores resultados clínicos (24), pero según nuestros resultados encontrados en la revisión evidenciamos la tendencia a no diferencia entre mortalidad a dosis profilácticas versus intermedia. Como un punto destacado es que según el estudio RCT MULTIPLATAFORMA no críticos la supervivencia de pacientes hospitalizados no críticos es mejor si reciben dosis anticoagulantes plenas. Siendo congruente con literatura encontrada donde se encuentra que tratamientos anticoagulantes de dosis completa administrados a pacientes moderadamente enfermos hospitalizados por COVID-19 redujeron la necesidad de soporte de órganos vitales, así como la necesidad de ventilación mecánica incluso también se observó una tendencia a la posible reducción de la mortalidad. (25)

En el estudio Behnood et al, que se realizó seguimiento de pacientes a 90 días sin evidenciar eventos trombóticos importantes lo que sugiere que se puede disminuir el tiempo de anticoagulación incluso por debajo de los 30 días, que fue el tiempo que utilizaron los pacientes del estudio Renato D Lopes, et al, considerando que el mayor riesgo de tromboembolia venosa ocurre en las primeras 3 semanas posteriores al alta (25).

Nuestra limitación fundamental de la revisión está relacionada con la escasa evidencia que hay respecto al tema debido a la novedad del mismo, siendo limitados respecto a la dosificación instaurada a los pacientes hospitalizados por covid 19 y su impacto en la mejoría clínica. Dentro de la búsqueda se evidenció que hay artículos que están en fase de análisis de datos que a futuro probablemente sean muy útiles para mejorar los hallazgos clínicos y esclarecer más información acerca de los diferentes desenlaces evaluados y de la enfermedad.

La ventaja de la revisión es que al contar con estudios de alta calidad, su fiabilidad es buena, contando la revisión con todos los datos básicos para poder hacer una adecuada búsqueda y vislumbrar todo el panorama del espectro clínico en pro del beneficio directo del paciente. Aunque encontramos una deficiencia en estos estudios que fue en el sesgo

de realización, y en menor medida un sesgo de detección, al no cumplir los estándares para calificar como bajo riesgo sesgo como se mostró en la tabla 2.

Como conclusión de la evidencia encontrada se sugiere no usar rutinariamente anticoagulantes a dosis más altas que las profilácticas en pacientes con covid 19 grave (aquellos que requieren uci o algún tipo de soporte orgánico), encontrando además que sería razonable analizar y proponer el uso de dosis más altas a la profiláctica en pacientes con covid 19 que requieran hospitalización no crítica (sin uci o algún tipo de soporte orgánico) dado que con la evidencia encontrada sugiere que estos pacientes tienen una mejor respuesta médica a dichas dosis y puede mejorar su estancia hospitalaria, requerir menos necesidad de soporte orgánico o impactar en la mejoría de la mortalidad, aunque esta hipótesis nace solo de un estudio multicéntrico por lo que se exalta a continuar estudiando esta hipótesis con futuros estudios de esta naturaleza.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores contribuimos de igual manera a realizar esta revisión sistemática en todas y cada una de sus partes a realizar.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declararon no tener ningún conflicto de intereses potencial con respecto a la investigación, autoría y / o publicación de este artículo.

FONDOS

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría y / o publicación de este artículo.

ORCID Id

Edien Gomez <https://orcid.org/0000-0001-8945-7178>
Isabel Cardoso <https://orcid.org/0000-0003-2794-272X>
Pilar Rivera <https://orcid.org/0000-0001-5352-3671>
Carlos perdomo <https://orcid.org/0000-0003-4557-8976>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schultz S. Role of NK cells in influenza infection. pubmed [Internet]. 2014;1(October):12. Available from: http://books.google.com/books?id=_DDwCqx6wpcC&printsec=frontcover&dq=unwritten+rules+of+phd+research&hl=&cd=1&source=gbs_api%255Cnpapers2://publication/uid/48967E01-55F9-4397-B941-310D9C5405FA%255Cnhttp://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N. p
2. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(6):689–96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
3. Sun Y, Koh V, Marimuthu K, Ng OT, Young B, Vasoo S, et al. Epidemiological and clinical predictors of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):786–92.
4. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):425–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
5. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34(January).
6. Ashraf O, Virani A, Cheema T. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive, and therapeutic management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Crit Care Nurs Q*. 2021;44(1):128–37.
7. World Health Organization. Coronavirus disease. WHO [Internet]. 2021;1. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
8. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.

9. Rosen RJ. Thrombotic complications in critically ill patients with COVID 19. *Thromb Res.* 2020;191(January):56.
10. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421–4.
11. Liao SC, Shao SC, Chen YT, Chen YC, Hung MJ. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):1–5.
12. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–6.
13. Patel L, Gandhi D, Westergard E, Ornes M, Lillyblad M, Skeik N. COVID-19 and venous thromboembolism: known and unknown for imaging decisions. *World J Radiol.* 2021;13(3):64–74.
14. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1858.
15. Bertoletti L, Bikdeli B, Zuilly S, Blondon M, Mismetti P. Thromboprophylaxis strategies to improve the prognosis of COVID-19. *Vascul Pharmacol.* 2021;139(May):6–11.
16. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253–63.
17. Therapeutic anticoagulation with Heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):777–89.
18. Therapeutic anticoagulation with Heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790–802.
19. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: a multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2225–34.
20. Cristina A, Lemos B, Alexandre D, Cabetti M. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier

Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).

21. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Rezaeifar P, et al. Intermediate-dose versus standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: 90-day results from the INSPIRATION randomized trial. *Thromb Haemost.* 2021;
22. De Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):597–600.
23. Salazar M, Barochiner J. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;(January):2–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7254017/pdf/main.pdf>
24. Jiménez-Soto R, Montiel-Romero S, Neme-Yunes Y, Roberta Demichelis-Gómez M, Ignacio Inclán-Alarcón S, Rodolfo Jiménez Soto C. Anticoagulation strategies in patients with COVID-19. *Rev Hematol Mex* [Internet]. 2020;21(4):210–24. Available from: https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4727
25. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859–65.