

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Anticoagulación, sangrado, mortalidad y anatomía patológica en los pacientes hospitalizados con COVID-19



Girish N. Nadkarni, MD, MPH, CPH, ^{a,b,c,d,*} Anuradha Lala, MD, ^{a,e,f,*} Emilia Bagiella, PhD, ^{e,f,g} Helena L. Chang, PhD, ^{e,h} Pedro R. Moreno, MD, ^f Elisabet Pujadas, MD, PhD, ^g Varun Arvind, BS, ^{h,i} Sonali Bose, MD, MS, ^b Alexander W. Charney, MD, PhD, ^{a,j,k} Martin D. Chen, MD, ^l Carlos Cordon-Cardo, MD, PhD, ^g Andrew S. Dunn, MD, ^b Michael E. Farkouh, MD, ^m Benjamin S. Glicksberg, PhD, ^{a,c,k} Arash Kia, MD, ^e Roopa Kohli-Seth, MD, ⁿ Matthew A. Levin, MD, ^{a,l} Prem Timsina, PhD, ^e Shan Zhao, MD, PhD, ^l Zahi A. Fayad, PhD, ^{a,f,o,p} Valentin Fuster, MD, PhD, ^{f,q,*}

RESUMEN

ANTECEDENTES La enfermedad tromboembólica es frecuente en la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19). La evidencia existente respecto a la asociación de la anticoagulación (AC) intrahospitalaria con el pronóstico y las observaciones realizadas *post mortem* es limitada.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue examinar la asociación entre la AC y el pronóstico intrahospitalario y describir los signos tromboembólicos identificados en las autopsias.

MÉTODOS En este análisis retrospectivo se examinó la asociación de la AC con la mortalidad, la intubación y el sangrado mayor. Se llevaron a cabo también subanálisis de la asociación entre la AC terapéutica y la profiláctica iniciadas en un plazo de ≤ 48 h tras el ingreso. La enfermedad tromboembólica se contextualizó según la AC *pre mortem* en autopsias consecutivas.

RESULTADOS En un total de 4389 pacientes, la mediana de edad fue de 65 años y el 44% fueron mujeres. En comparación con la ausencia de AC (n = 1530; 34,9%), la AC terapéutica (n = 900; 20,5%) y la AC profiláctica (n = 1959; 44,6%) se asociaron a una menor mortalidad intrahospitalaria (*hazard ratio* ajustada [AHR]: 0,53, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,45 a 0,62 y AHR: 0,50; IC del 95%: 0,45 a 0,57, respectivamente) y a una menor intubación (AHR: 0,69; IC del 95%: 0,51 a 0,94 y AHR: 0,72; IC del 95%: 0,58 a 0,89, respectivamente). Cuando se iniciaban en un plazo de ≤ 48 horas tras el ingreso, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la AC terapéutica (n = 766) y la AC profiláctica (n = 1860) (AHR: 0,86; IC del 95%: 0,73 a 1,02, p = 0,08). En total, 89 pacientes (2%) presentaron un sangrado mayor validado («adjudicado») por una revisión clínica. De ellos, en 27 de 900 (3,0%) se estaba utilizando una AC terapéutica, en 33 de 1959 (1,7%) una AC profiláctica y en 29 de 1530 (1,9%) no se utilizaba AC. De un total de 26 autopsias, en 11 (42%) se identificó una enfermedad tromboembólica no sospechada clínicamente y en 3 de 11 (27%) se había utilizado una AC terapéutica.

CONCLUSIONES La AC se asoció a una menor mortalidad y una menor necesidad de intubación en los pacientes con COVID-19 hospitalizados. En comparación con la AC profiláctica, la AC terapéutica se asoció a una menor mortalidad, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las autopsias revelaron la presencia frecuente de enfermedad tromboembólica. Estos datos pueden ser una información útil para los ensayos destinados a determinar las pautas óptimas de AC. (J Am Coll Cardiol 2020;76:1815-26) © 2020 Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aMount Sinai Covid Informatics Center, Nueva York, Nueva York; ^bDepartment of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^cThe Hasso Plattner Institute of Digital Health at Mount Sinai, Icahn School of Medicine at

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AC** = anticoagulación**ACOD** = anticoagulante oral directo**COVID-19** = enfermedad por coronavirus-2019**HBPM** = heparina de bajo peso molecular**HNF** = heparina no fraccionada**HR** = hazard ratio**IC** = intervalo de confianza**IPW** = ponderación por probabilidad inversa de tratamiento

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) ha afectado a > 22 millones de personas (1) y ha causado > 784.000 muertes a nivel mundial. En los pacientes hospitalizados, el tromboembolismo de nueva aparición ha surgido como una manifestación importante de la enfermedad (2-5). Los estudios de autopsia han corroborado estas observaciones al poner de manifiesto una incidencia elevada de macro y microtrombos (6-8). En consecuencia, se ha planteado la hipótesis de que la inflamación asociada a la infección por el virus SARS-CoV-2 dé lugar a una «coagulopatía relacionada con la COVID-19» (5), que conduzca a un aumento de la trombosis (6).

Los estudios observacionales han sugerido un posible efecto beneficioso del empleo intrahospitalario de anticoagulación (AC) en el tratamiento de la COVID-19 (9,10). Sin embargo, los patrones de práctica clínica presentan grandes diferencias, debido a la falta de evidencias rigurosas respecto a cuáles son las pautas de administración óptimas. Concretamente, no se conocen bien los criterios para la elección del anticoagulante, la posología y la duración del tratamiento. En un análisis preliminar de 2700 pacientes ingresados en el *Mount Sinai Health System* de Nueva York, observamos una asociación entre la AC terapéutica intrahospitalaria y una menor mortalidad, en comparación con los pacientes sin AC o con una AC profiláctica (9). El presente análisis amplía estos re-

sultados en una cohorte más grande, con objeto de explorar las repercusiones de una AC terapéutica o profiláctica, así como de la elección del fármaco, en la supervivencia, la necesidad de intubación y el sangrado mayor, en comparación con lo observado sin AC. Examinamos también los resultados de las primeras autopsias consecutivas llevadas a cabo en nuestro centro y describimos el tratamiento *pre mortem* de estos pacientes por lo que respecta a la AC.

MÉTODOS

ORIGEN DE LOS DATOS. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas. Las variables examinadas fueron parámetros demográficos, valores analíticos, constantes vitales, diagnósticos de enfermedad, comorbilidades, intervenciones y eventos (muerte, intubación y alta hospitalaria). El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del centro Mount Sinai.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES. Incluimos a todos los pacientes de edad > 18 años ingresados por una infección por el virus SARS-CoV-2 con confirmación de laboratorio entre el 1 de marzo de 2020 y el 30 de abril de 2020 en 5 hospitales de la ciudad de Nueva York. Se excluyó a los pacientes que salieron del hospital en un plazo inferior a 24 horas tras el ingreso, así como a los pacientes tratados con pautas de AC tanto terapéuticas como profilácticas durante la hospitalización. Los pacientes tratados durante un total de < 48 horas con una

Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^dThe Charles Bronfman Institute of Personalized Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^eDepartment of Population Health Science and Policy, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^fThe Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^gDepartment of Pathology, Molecular and Cell-based Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^hThe Center for Biostatistics at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ⁱDepartment of Orthopedics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^jDepartment of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^kDepartment of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^lDepartment of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^mPeter Munk Cardiac Centre and the Heart and Stroke Richard Lewar Centre of Excellence, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ⁿInstitute for Critical Care Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^oBioMedical Engineering and Imaging Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^pDepartment of Diagnostic, Molecular and Interventional Radiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; y ^qCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España. *Los Drs. Nadkarni, Lala y Fuster contribuyeron por igual en este trabajo. Este estudio ha sido financiado por la subvención U54 TR001433-05 de los National Institutes of Health. El financiador no tuvo ninguna intervención en la redacción del manuscrito ni en la decisión de presentarlo a publicación. El Dr. Nadkarni ha recibido subvenciones, pagos personales y apoyo no económico de Renalytix AI; ha recibido apoyo no económico de Pensieve Health; y ha recibido pagos personales de AstraZeneca, BioVie y GLG Consulting, sin relación con el trabajo presentado. La Dra. Lala ha recibido pagos personales de Zoll sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Dunn ha recibido subvenciones de Pfizer; y ha recibido pagos personales de Bristol Myers Squibb sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Farkouh ha recibido subvenciones de Amgen, Novo Nordisk y Novartis sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Fayad ha recibido subvenciones de Daiichi-Sankyo, Amgen, Bristol Myers Squibb y Siemens Healthineers; ha recibido pagos personales de Alexion, GlaxoSmithKline y Trained Therapeutix Discovery sin relación con el trabajo presentado; y posee patentes licenciadas a Trained Therapeutix Discovery. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Deepak I. Bhatt, MD, MPH, fue Editor Jefe Invitado para este artículo. Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 3 agosto de 2020; original revisado recibido el 20 de agosto de 2020, aceptado el 20 de agosto de 2020.

dosis terapéutica o profiláctica fueron clasificados, con un criterio conservador, como «no tratados con AC», a menos que la AC se hubiera suspendido a causa de un sangrado mayor (Suplemento, figura 1). Puede consultarse una información detallada sobre el modo en el que se clasificó a los pacientes en los grupos de AC terapéutica/AC profiláctica en el apéndice suplementario.

EXPOSICIÓN AL TRATAMIENTO. La exposición principal de interés fue la AC terapéutica o profiláctica, en comparación con la ausencia de AC. Llevamos a cabo también un subanálisis de los pacientes en los que se inició la administración de anticoagulantes terapéuticos o profilácticos dentro del plazo de 48 horas tras el ingreso.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. La variable de valoración principal fue la mortalidad intrahospitalaria. Las variables de valoración secundarias fueron la intubación y el sangrado mayor. Se realizaron verificaciones de la consistencia para alinear adecuadamente estas tablas de datos y reducir al mínimo los datos no disponibles. Si la cantidad de datos no disponibles era < 1%, se consideraba que el paciente no presentaba el trastorno (por ejemplo, en el caso de las comorbilidades). Los datos no disponibles fueron principalmente los de las constantes vitales y los resultados analíticos, y para ellos se utilizó una categoría de «no disponible» en los modelos de puntuación de propensión, con objeto de tener en cuenta la falta de disponibilidad de datos (apéndice suplementario). El sangrado mayor se definió con el empleo de los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión (Suplemento, tabla 1) o por el hecho de que se hubieran administrado ≥ 2 transfusiones de concentrados de hemáties en 48 horas. Dos médicos (G.N.N. y S.Z.) revisaron los casos de sangrado (n = 153) para la validación («adjudicación») de los eventos de sangrado mayor. Las discrepancias se resolvieron mediante un comentario para alcanzar un consenso con un médico independiente (V.F.). Los criterios para la confirmación del sangrado mayor fueron los siguientes: 1) documentación de un foco activo de hemorragia por parte de un médico; 2) confirmación mediante exploraciones de imagen u otros signos (exploraciones de neuroimagen para la hemorragia intracraneal); 3) hemorragia que obligara a realizar una transfusión de ≥ 2 concentrados de hemáties en 48 horas; o 4) sospecha de hemorragia sin confirmación de un foco hemorrágico activo. La transfusión de concentrados de hemáties por otras razones incluyó lo siguiente: 1) anemia crónica (diálisis u otras razones como el cáncer); 2) mantenimiento del valor de hemoglobina por encima de 7 g/dl; y 3) otras razones (perioperatorio o mejoría sintomática). Determinamos también el lugar de origen de la hemorragia.

DATOS DE AUTOPSIA. Las autopsias se llevaron a cabo en el *Mount Sinai Hospital* tras la obtención del consen-

timiento adecuado y la verificación de la presencia de infección por el virus SARS-CoV-2 mediante hisopos nasofaríngeos, a menos que estuviera ya documentada de un modo apropiado. Los exámenes se realizaron en una sala con presión negativa y aplicando medidas adicionales de precaución para la transmisión por aire. El procesado histológico de los bloques de tejido se llevó a cabo de la forma habitual, tras una fijación prolongada con formol. Las preparaciones fueron examinadas por un equipo de subespecialistas de anatomía patológica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las características generales de la muestra se resumieron con el empleo de los estadísticos descriptivos apropiados para las variables continuas y cualitativas. Algunas de las variables continuas (por ejemplo, índice de masa corporal, edad, dímero D, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno) se clasificaron con el empleo de valores de corte de interés clínico, con objeto de mejorar la interpretabilidad. Se dividió a los pacientes en 3 grupos en función de que se utilizara una pauta posológica terapéutica, una pauta profiláctica o no se usaran anticoagulantes. Se excluyó a los pacientes en los que se utilizaron anticoagulantes tanto terapéuticos como profilácticos.

Se emplearon modelos con ponderación por probabilidad inversa de tratamiento (IPTW) para corregir el posible sesgo producido por la indicación para la AC. Se ajustó un modelo logístico multinomial tomando como variable dependiente la AC terapéutica, AC profiláctica o ausencia de AC durante la hospitalización. Los factores predictivos considerados fueron los siguientes: edad, sexo, raza y origen étnico, índice de masa corporal, antecedentes de hipertensión, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica o insuficiencia renal, uso de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios antes de la hospitalización, mes de ingreso, intubación durante la hospitalización, momento de aplicación de la guía de AC en el centro Mount Sinai, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y dímero D al ingreso. Estos factores predictivos se eligieron según el juicio clínico y el ajuste del modelo. Obtuvimos la IPTW inversa estabilizada multiplicando el inverso de la probabilidad de tratamiento predicha según el modelo de puntuación de propensión por la probabilidad de tratamiento observada. Se utilizó el método de IPTW en todos los análisis. Se calculó una varianza robusta en todos los modelos para tener en cuenta el efecto de agrupación debido a la IPTW. Se calcularon las diferencias estandarizadas para determinar el nivel de ajuste inducido por la IPTW. Con objeto de tener en cuenta los factores de confusión residuales, se ajustaron todos los modelos respecto a las variables con diferencias estandarizadas absolutas > 0,2 (Suplemento figura 1). Por lo que respecta a los datos no disponibles, si la cantidad de datos faltantes era < 1%, se consideraba que el paciente

no presentaba el trastorno (por ejemplo, en el caso de las comorbilidades). Los datos no disponibles fueron principalmente los de las constantes vitales y los resultados analíticos (por ejemplo, el dímero D), y para ellos se utilizó una categoría de «no disponible» en los modelos de puntuación de propensión, con objeto de tener en cuenta la falta de disponibilidad de datos.

En el análisis principal se utilizaron modelos de riesgos de subdistribución de Fine y Gray con IPTW, para determinar la asociación de la AC con la mortalidad intrahospitalaria (11). Se calculó la supervivencia en días como el tiempo transcurrido entre el ingreso en el hospital y o la muerte intrahospitalaria, el alta o la fecha de cierre de la base de datos (7 de mayo de 2020). Se censuraron para el análisis los pacientes que continuaban estando hospitalizados en el momento del cierre de la base de datos. El alta del paciente con vida se consideró un riesgo competitivo. Con objeto de reducir al mínimo el sesgo de tiempo inmortal, se introdujo en el modelo el uso de una AC terapéutica y profiláctica como variables dependientes del tiempo, y se hizo algo similar por lo que respecta a la presencia o no de intubación. En el modelo multivariable se tuvo en cuenta también la frecuencia respiratoria al ingreso y la saturación de oxígeno.

En el análisis del tiempo transcurrido hasta la intubación, se consideró el tiempo transcurrido entre el ingreso en el hospital y la intubación en los modelos de riesgo competitivo con IPTW, utilizando el método de Fine y Gray. La muerte y el alta hospitalaria se consideraron eventos competitivos y se censuraron para el análisis los pacientes que estaban hospitalizados pero no intubados en la fecha de cierre de la base de datos. El uso de AC se introdujo mediante variables dependientes del tiempo, aplicando el mismo ajuste de covariables que antes. Se presentan los valores de *hazard ratio* (HR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95% para todos los modelos de tiempo hasta el evento. Se utilizaron tablas de frecuencia para describir la asociación entre el uso de AC y los eventos hemorrágicos. Se empleó un enfoque similar para el subgrupo de pacientes tratados con anticoagulantes terapéuticos o profilácticos en un plazo de 48 horas tras el ingreso.

Se contemplaron análisis con punto temporal de referencia en 3 momentos distintos: días 2, 3 y 4 después del ingreso en el hospital (Suplemento, apéndice). Todos los análisis se realizaron con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y FORMA DE PRESENTACIÓN EN EL HOSPITAL. Un total de 4389 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el análisis

(Suplemento, figura 2). La mediana de edad fue de 65 años (rango intercuartílico: 53 a 77 años), un 44% fueron mujeres, un 26% se autoidentificaron como afroamericanos y un 27% como hispanos/latinos. En la **tabla 1** se muestran las características y los valores analíticos iniciales, con una estratificación en función del uso de AC terapéutica (n = 900), AC profiláctica (n = 1959) o ausencia de AC (n = 1530). Las medicaciones prehospitalarias de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II anteriores al uso de la AC y el tratamiento antiagregante plaquetario se presentan para cada grupo también en la **tabla 1**. Aproximadamente una décima parte de la cohorte total estaba siendo tratada con AC o con medicamentos antiagregantes plaquetarios antes del ingreso (1,8% y 8,5%, respectivamente). En el momento de acudir al hospital, los pacientes del grupo de AC terapéutica tenían valores superiores de presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria y una saturación de oxígeno inferior (**tabla 1**). Las concentraciones máximas de dímero D fueron las observadas en los pacientes en los que se utilizó una AC terapéutica (mediana 2,3 µg/ml; rango intercuartílico: 1,2 a 5,8 µg/ml). Los marcadores inflamatorios elevados, como la ferritina, la lactato deshidrogenasa y la proteína C reactiva, aumentaron progresivamente al comparar el grupo sin AC con el grupo de AC profiláctica y el grupo de AC terapéutica.

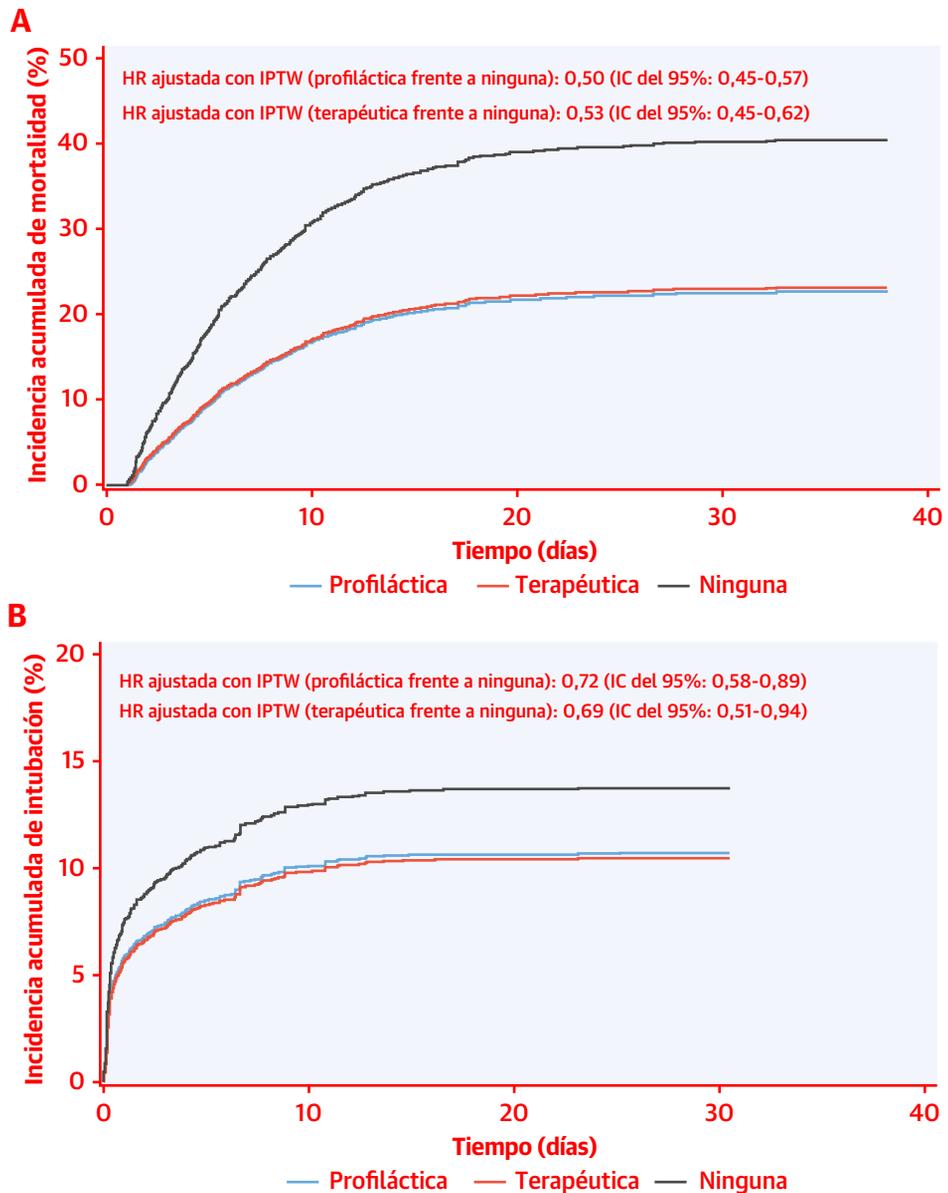
MORTALIDAD, INTUBACIÓN Y VARIABLES DE VALORACIÓN. En total, fallecieron 1073 (24,4%) pacientes durante el período de estudio, 2892 (65,9%) fueron dados de alta con vida y 424 (9,7%) continuaban hospitalizados en la fecha de cierre de la base de datos. En el grupo sin uso de AC, 931 (60,8%) pacientes fueron dados de alta con vida, 392 (25,6%) fallecieron en el hospital y 207 (13,5%) continuaban hospitalizados. En el grupo de AC profiláctica, 1472 (75,1%) pacientes fueron dados de alta con vida, 424 (21,6%) fallecieron en el hospital y 63 (3,2%) continuaban hospitalizados. Por último, en el grupo de AC terapéutica, 89 (54,3%) pacientes fueron dados de alta con vida, 257 (28,6%) fallecieron en el hospital y 154 (17,1%) continuaban hospitalizados. La AC terapéutica se asoció a una reducción del 47% en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria (AHR: 0,53; IC del 95%: 0,45 a 0,62; p < 0,001) (**figura 1A**) en comparación con la ausencia de AC. De igual modo, la AC profiláctica se asoció a un riesgo de mortalidad inferior (AHR: 0,50; IC del 95%: 0,45 a 0,57; p < 0,001) en comparación con la ausencia de AC. Un total de 467 (10,6%) pacientes necesitaron intubación y ventilación mecánica durante la hospitalización. La AC terapéutica se asoció a una reducción del 31% en el riesgo de requerir intubación (AHR: 0,69; IC del 95%: 0,51 a 0,94; p = 0,02) (**figura 1B**) en comparación con la ausencia de AC. La AC profiláctica se asoció

TABLA 1 Características iniciales de los pacientes estratificados según el uso de anticoagulación terapéutica, profiláctica o ninguna (n=4389)

	n	Total (N = 4389)	Anticoagulación terapéutica (n = 900)	Anticoagulación profiláctica (n = 1959)	Sin anticoagulación (n = 1530)	Valor de p*
Edad, años	4389	65 (53-77)	70 (59-80)	65 (54-76)	61 (45-75)	< 0,001
Mujeres	4389	1932 (44,0)	353 (39,2)	851 (43,4)	728 (47,6)	< 0,001
Raza/origen étnico	4389					0,01
Negros		1152 (26,2)	228 (25,3)	567 (28,9)	357 (23,3)	
Hispanos		1172 (26,7)	222 (24,7)	523 (26,7)	427 (27,9)	
Blancos		1060 (24,2)	234 (26,0)	432 (22,1)	394 (25,8)	
Asiáticos		201 (4,6)	38 (4,2)	94 (4,8)	69 (4,5)	
Otros		804 (18,3)	178 (19,8)	343 (17,5)	283 (18,5)	
Índice de masa corporal, kg/m ²	3940	28 (25-33)	29 (25-34)	28 (24-32)	28 (24-33)	< 0,001
Tabaquismo actual	3405	184 (5,4)	29/687 (4,2)	92/1533 (6,0)	63/1185 (5,3)	0,23
Comorbilidades						
Asma	4377	274 (6,3)	59/896 (6,6)	137/1958 (7,0)	78/1523 (5,1)	0,07
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4377	216 (4,9)	61/896 (6,8)	102/1958 (5,2)	53/1523 (3,5)	< 0,001
Diabetes tipo 2	4377	991 (22,6)	243/896 (27,1)	462/1958 (23,6)	286/1523 (18,8)	< 0,001
Hipertensión	4380	1526 (34,8)	362/898 (40,3)	706/1959 (36,0)	458/1523 (30,1)	< 0,001
Enfermedad coronaria	4352	541 (12,4)	152/895 (17,0)	224/1950 (11,5)	165/1507 (10,9)	< 0,001
Fibrilación auricular	4352	298 (6,8)	158/895 (17,7)	49/1950 (2,5)	91/1507 (6,0)	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	4380	362 (8,3)	104/898 (11,6)	139/1959 (7,1)	119/1523 (7,8)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	4352	493 (11,3)	105/895 (11,7)	239/1950 (12,3)	149/1507 (9,9)	0,08
Enfermedad renal terminal	4286	291 (6,8)	56/835 (6,7)	144/1938 (7,4)	91/1513 (6,0)	0,26
Hepatopatía	4286	69 (1,6)	9/835 (1,1)	38/1938 (2,0)	22/1513 (1,5)	0,2
Cáncer	4377	340 (7,8)	78/896 (8,7)	160/1958 (8,2)	102/1523 (6,7)	0,14
VIH/sida	4377	73 (1,7)	9/896 (1,0)	39/1958 (2,0)	25/1523 (1,6)	0,56
Medicaciones en la situación inicial						
Inhibidor de la ECA o ARA-II	4389	331 (7,5)	69 (7,7)	134 (6,8)	128 (8,4)	0,24
Anticoagulante	4389	79 (1,8)	43 (4,8)	7 (0,36)	29 (1,9)	< 0,001
Antiagregantes plaquetarios	4389	374 (8,5)	69 (7,7)	174 (8,9)	131 (8,6)	< 0,001
Constantes vitales iniciales						
Presión arterial sistólica, mmHg	4347	138 (125-155)	143 (128-158)	140 (125-156)	136 (122-151)	< 0,001
Presión arterial diastólica, mmHg	4347	80 (72-89)	83 (75-91)	80 (72-89)	79 (72-87,5)	< 0,001
Frecuencia cardiaca, latidos/min	4354	99 (88-113)	102 (89-119)	99 (88-112)	98 (87-111)	< 0,001
Saturación de oxígeno, %	4275	94 (90-96)	92 (88-95)	94 (91-96)	95 (92-97)	< 0,001
Frecuencia respiratoria, respiraciones/min	4354	20 (18-24)	22 (20-30)	20 (18-24)	20 (18-20)	< 0,001
Análisis de laboratorio iniciales						
Hemoglobina, g/dl	3557	12,7 (11,2-14,0)	12,6 (11,0-13,9)	12,8 (11,4-14,1)	12,6 (11,0-13,9)	< 0,001
Recuento leucocitario, leucocitos/mm ³	4206	7,6 (5,5-10,6)	8,5 (6,0-11,9)	7,3 (5,3-10,0)	7,5 (5,6-10,5)	< 0,001
Linfocitos, %	3831	9,8 (6,0-15,5)	8,2 (5,2-13,0)	9,8 (6,1-15,2)	11,0 (6,6-17,8)	< 0,001
Neutrófilos, %	3831	66 (44,2-80,7)	75,6 (47,5-85,1)	56,9 (42,6-78,9)	67 (44,9-79,8)	< 0,001
Dímero D, µg/ml	3259	1,7 (0,9-3,6)	2,3 (1,2-5,8)	1,5 (0,8-2,9)	1,7 (0,8-3,7)	< 0,001
Ferritina (ng/ml)	3389	706 (317-1617)	830 (417-1969)	710 (316-1594)	601 (272-1437)	< 0,001
Lactato deshidrogenasa, U/l	3268	414 (311-564)	484 (366-670,5)	402 (310-534)	380 (279-512)	< 0,001
Proteína C reactiva, mg/l	3524	108 (51-195)	141 (65-234)	106 (54-186)	90 (34-168)	< 0,001
Procalcitonina, ng/ml	3124	0,2 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-0,7)	0,2 (0,1-0,6)	0,1 (0,1-0,6)	< 0,001
Albumina, g/dl	4033	3,1 (2,8-3,5)	3,0 (2,7-3,4)	3,2 (2,8-3,6)	3,1 (2,7-3,6)	< 0,001
Bilirrubina total, mg/dl	2240	0,6 (0,4-0,8)	0,7 (0,5-1,0)	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,8)	< 0,001
Sodio, mEq/l	4057	137 (134-140)	137 (134-140,5)	137 (134-140)	138 (135-141)	< 0,001
Creatinina, mg/dl	4156	1,0 (0,8-1,6)	1,0 (0,8-1,6)	1,0 (0,8-1,5)	1,0 (0,7-1,6)	0,004
Tiempo de protrombina, s	2604	13,7 (12,0-15,3)	14,7 (13,6-16,6)	13,4 (8,2-14,5)	13,7 (11,5-15,7)	< 0,001
Tiempo de tromboplastina parcial, s	2501	16,6 (13,8-31,3)	16,6 (14,3-31,0)	17,9 (13,7-32,0)	15,8 (13,5-30,5)	0,02
Índice normalizado internacional	2743	1,1 (1,0-1,3)	1,2 (1,1-1,4)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,3)	< 0,001
Recuento de plaquetas, plaquetas/mm ³	4129	211 (161-280)	227 (167-303)	207 (160-270)	210,5 (156-276)	< 0,001

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%) o n/N (%), salvo que se indique lo contrario. Los valores correspondientes a la situación inicial se obtuvieron en un plazo de 48 horas respecto al ingreso. * Se utilizó la prueba de χ^2 para las variables cualitativas. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas.

ECA = enzima de conversión de la angiotensina, ARA-II = antagonista de receptores de angiotensina II.

FIGURA 1 Asociación entre la anticoagulación profiláctica/terapéutica en comparación con la no utilización de anticoagulación y la mortalidad intrahospitalaria y la intubación

Curvas de incidencia acumulada ajustadas mediante ponderación estabilizada para los efectos de la anticoagulación en **(A)** la mortalidad intrahospitalaria considerando el alta hospitalaria como riesgo competitivo y en **(B)** la intubación considerando la muerte y el alta hospitalaria como riesgos competitivos. Las estimaciones se han ajustado para la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento (IPTW) mediante el empleo de puntuaciones de propensión. Los valores de *hazard ratio* (HR) y su intervalo de confianza [IC] del 95% se basan en modelos de riesgos de subdistribución de Fine y Gray con una IPTW estabilizada, con una varianza robusta y **(A)** el alta hospitalaria y **(B)** la muerte y el alta hospitalaria como eventos competitivos. El modelo multivariable incluye la anticoagulación terapéutica y profiláctica como variables dependientes del tiempo e introduce un control respecto al efecto de la presencia de intubación dependiente del tiempo y respecto a la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno al ingreso.

también a una reducción similar de la incidencia de la necesidad de intubación (HR ajustada: 0,72; IC del 95%: 0,58 a 0,89; $p = 0,003$) en comparación con la ausencia de AC. Los análisis con puntos temporales de referencia mostraron asociaciones similares (Suplemento, tablas 2 y 3).

AC EN DOSIS TERAPÉUTICAS Y PROFILÁCTICAS. Llevamos a cabo un subanálisis de los pacientes en los que se inició la administración de dosis terapéuticas ($n = 766$) o profilácticas ($n = 1860$) de AC en las primeras 48 horas tras el ingreso. Las características iniciales de los pacien-

tes se presentan en el **Suplemento, tabla 4**. Los pacientes a los que se administró una AC terapéutica fueron de mayor edad, tenían más comorbilidades y era más probable que estuvieran siendo tratados con un anticoagulante antes del ingreso, en comparación con lo observado en los pacientes que recibieron una AC profiláctica. Los pacientes a los que se administró una AC terapéutica presentaron también inicialmente una mayor alteración de las constantes vitales y los marcadores inflamatorios, en especial el dímero D (2,4 µg/ml frente a 1,4 µg/ml) en comparación con los pacientes a los que se administró una AC profiláctica. En los análisis ajustados, la AC terapéutica se asoció a una menor mortalidad intrahospitalaria (AHR: 0,86; IC del 95%: 0,73 a 1,02; $p = 0,08$) (**figura 2A**), aunque sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencias en cuanto a la incidencia de la intubación (AHR: 0,94; IC del 95%: 0,74 a 1,21; $p = 0,63$) (**figura 2B**).

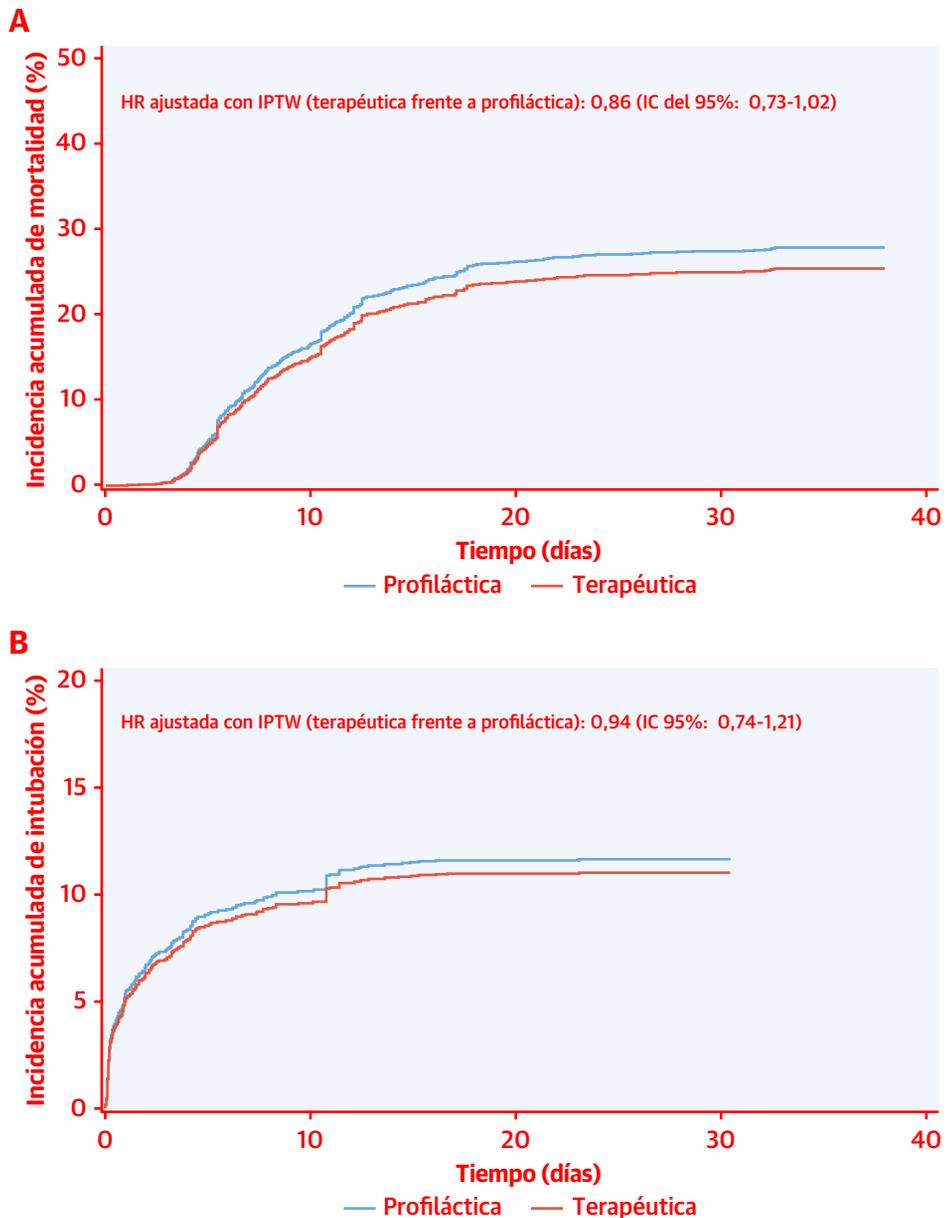
RESULTADOS HEMORRÁGICOS. En un total de 153 pacientes se cumplió la definición preespecificada de sangrado mayor. En 89 de ellos hubo un sangrado confirmado o una sospecha de sangrado (**Suplemento, figura 3**). En los pacientes a los que se administró AC, el sangrado se contabilizó tan solo si se había producido después de iniciado el tratamiento. La proporción más alta de pacientes con eventos hemorrágicos después del inicio del tratamiento de AC fue la observada en los tratados con una AC terapéutica (27 de 900; 3,0%) en comparación con los pacientes tratados con una AC profiláctica (33 de 1959; 1,7%) y los que no recibieron AC (29 de 1530; 1,9%) (**Suplemento, tabla 5**). En los pacientes tratados con un único fármaco terapéutico, las tasas de hemorragia fueron mayores en los que recibieron heparina de bajo peso molecular (HBPM) que en los tratados con un anticoagulante oral directo (ACOD) (2,6% frente a 1,3%, respectivamente); y en los pacientes tratados con un único fármaco profiláctico, las tasas de hemorragia fueron mayores en los que recibieron heparina no fraccionada (HNF) en comparación con los tratados con HBPM (1,7% frente a 0,7%, respectivamente). Se determinó el foco hemorrágico en 67 de 89 pacientes (75%); los más frecuentes fueron los gastrointestinales (50,7%), seguidos de los mucocutáneos (19,4%), los broncopulmonares (14,9%) y los intracraneales (6%).

ANTICOAGULANTES. Hubo una proporción considerable de pacientes que fueron tratados con más de 1 fármaco AC a lo largo de su hospitalización, y ello impide realizar comparaciones directas de distintos anticoagulantes. En un análisis descriptivo, presentamos las diferencias de la incidencia acumulada de mortalidad y de intubación en los pacientes tratados con un único fármaco anticoagulante en un plazo de 48 horas tras el ingreso. Por lo que respecta a los pacientes a los que se adminis-

tró una AC terapéutica, las diferencias de mortalidad y de uso de intubación entre los ACOD ($n = 178$) y la HBPM ($n = 211$) se presentan en el **Suplemento, figuras 4A y 4B**, respectivamente, y los resultados sugieren que los ACOD pueden asociarse a una mejor supervivencia y una menor tasa de intubación en comparación con la HBPM. No se incluyeron los pacientes tratados con HNF debido al tamaño muestral relativamente pequeño de este grupo ($n = 35$). De igual modo, en los pacientes a los que se administró una AC con dosis profilácticas, la incidencia acumulada de mortalidad y de intubación en los tratados con HNF ($n = 941$) o con HBPM ($n = 445$) se muestra en el **Suplemento, figuras 4C y 4D**, respectivamente. No se muestran los pacientes tratados con ACOD profilácticos debido al tamaño muestral limitado ($n = 34$).

RESULTADOS DE LAS AUTOPSIAS. Se llevaron a cabo autopsias en pacientes positivos para la COVID-19 en el *Mount Sinai Health System* a partir del 20 de marzo de 2020, y hasta el 7 de mayo de 2020 se habían realizado un total de 72 (8). De estos casos, los 26 primeros fueron evaluados microscópicamente por un equipo de anatomopatólogos subespecialistas para los diversos sistemas orgánicos. Se presentan estos casos centrado la atención en el tromboembolismo y contextualizados según las pautas de administración de AC *pre mortem* (**tabla 2**). De los 26 pacientes, 4 estaban siendo tratados con AC antes del ingreso hospitalario a causa de una fibrilación auricular ($n = 3$) o un TVP previo ($n = 1$) (3 de ellos en tratamiento con un ACOD, 1 en tratamiento con warfarina). De los 22 pacientes restantes, 4 fallecieron en un plazo de 24 horas tras la presentación, sin llegar a recibir ninguna AC, en 14 se inició una AC al ingreso (13 con AC profiláctica y 1 con AC terapéutica) y 4 fueron tratados con AC posteriormente durante su hospitalización (número medio de días tras el ingreso: 2,3).

En total, en 11 de los 26 (42%) se observaron signos de enfermedad tromboembólica, incluidos 4 pacientes con émbolos pulmonares (15%) (**figuras 3A y 3B**); 2 pacientes con infartos cerebrales (8%) (**figuras 3C y 3D**); y 5 pacientes con microtrombos en múltiples órganos como el corazón ($n = 4$) (**figura 3E**), el hígado ($n = 1$) (**figura 3F**), los riñones ($n = 2$, no mostrados) y los ganglios linfáticos ($n = 2$, no mostrados). Se examinaron los pulmones y se observó una carga considerable de trombos de fibrina visibles con la tinción de hematoxilina y eosina (15 de 26); sin embargo, esto no se tuvo en cuenta para determinar la carga trombótica, ya que es algo esperable y que se da con frecuencia en presencia de un daño alveolar difuso. De los 4 pacientes con émbolos pulmonares, 2 fueron tratados con AC profiláctica durante todo el periodo, 1 no recibió AC y a 1 se le administró AC con el empleo de HNF para el tratamiento de una coagulación intravascular diseminada, pero a dosis subterapéuticas.

FIGURA 2 Asociación entre la anticoagulación profiláctica en comparación con la terapéutica iniciadas en un plazo de 48 horas tras el ingreso hospitalario y la mortalidad intrahospitalaria y la intubación

Curvas de incidencia acumulada ajustadas mediante ponderación estabilizada para los efectos de la anticoagulación terapéutica con los de la profiláctica (en las 48 horas siguientes al ingreso hospitalario) en (A) la mortalidad intrahospitalaria considerando el alta hospitalaria como riesgo competitivo y en (B) la intubación considerando la muerte y el alta hospitalaria como riesgos competitivos. Las estimaciones se han ajustado para la IPTW mediante el empleo de puntuaciones de propensión. Los valores de HR y su IC del 95% se basan en modelos de riesgos de subdistribución de Fine y Gray con una IPTW estabilizada, con una varianza robusta y (A) el alta hospitalaria y (B) la muerte y el alta hospitalaria como eventos competitivos. El modelo multivariable incluye la anticoagulación terapéutica y profiláctica como variables dependientes del tiempo e introduce un control respecto al efecto de la presencia de intubación dependiente del tiempo. Abreviaturas como en la figura 1.

De manera más general, 8 de 11 (73%) pacientes con tromboémbolos no estaban siendo tratados con una AC terapéutica. No hubo una sospecha premortem de tromboémbolos en 25 de 26 pacientes. Tan solo hubo 1 com-

plicación hemorrágica mayor, que consistió en un sangrado retroperitoneal en el momento de la presentación inicial en un paciente tratado con warfarina por una fibrilación auricular antes del ingreso hospitalario.

TABLA 2 Características clínicas y anatomopatológicas de la enfermedad tromboembólica en autopsias secuenciales (n = 26)

Franja de edad, años	Sexo	Indicación previa	Tipo de anti-coagulación	Tiempo desde el ingreso hasta la muerte, días	Duración de la anticoagulación	Tipo (terapéutica / profiláctica / ninguna)	Sangrado	Embolia pulmonar	Microtrombo*	Sospecha de trombosis antes de la autopsia
50-59	M	n. p.	HNF	9	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica		x	x	No
80-89	F	n. p.	HNF	11	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica			x	No
60-69	M	Fibrilación auricular	ACOD	4	Todo el ingreso hospitalario	Terapéutica			x	No
< 50	M	n. p.	HBPM	6	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica		x	x	No
60-69	F	n. p.	Ninguna	0	n. p.	Ninguna				No
30-39	M	n. p.	HBPM	7	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
80-89	F	n. p.	HNF	10	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica			x	No
70-79	M	n. p.	HBPM	10	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
<50	M	n. p.	Ninguna	0	n. p.	Ninguna				No
80-89	M	n. p.	Ninguna	0	n. p.	Ninguna				No
70-79	M	Fibrilación auricular	Warfarina	1	Todo el ingreso hospitalario	Terapéutica	Retroperitoneal			No
<50	F	n. p.	HNF	3	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
80-89	F	n. p.	HNF	1	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
70-79	M	Trombosis venosa profunda	ACOD	1	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica			x	No
50-59	M	n. p.	HNF	4	1 día	Subterapéutica†		x		No
50-59	M	n. p.	HNF, HBPM	5	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
60-69	M	n. p.	Ninguna	1	—	Ninguna		x		No
50-59	M	n. p.	HNF, HBPM	5	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
70-79	F	n. p.	HBPM	6	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
50-59	F	n. p.	HNF	4	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica			x	No
70-79	F	Fibrilación auricular	ACOD	5	Todo el ingreso hospitalario	Terapéutica				No
50-59	F	n. p.	HNF, HBPM	15	2 días	Terapéutica				No
80-89	F	n. p.	HBPM	10	Todo el ingreso hospitalario	Profiláctica				No
70-79	M	n. p.	HNF	9	Todo el ingreso hospitalario	Terapéutica				No
60-69	M	n. p.	HNF	22	5 días	Terapéutica			x	No
<50	M	n. p.	HNF	11	1 día	Subterapéutica†			x	Sí

* Los órganos evaluados respecto a la posible presencia de microtrombos mediante tinción de hematoxilina y eosina son el corazón (hallados en 4 de 26), los riñones (hallados en 2 de 26), el hígado (hallados en 1 de 26), los ganglios linfáticos (hallados en 2 de 26) y el cerebro (hallados en 2 de 26). Los microtrombos presentes en los pulmones se observan normalmente como parte del daño alveolar difuso y se comentan por separado (véanse los apartados de Resultados y Discusión). † En este caso se pretendía que la anticoagulación fuera terapéutica; sin embargo, no se llegó a alcanzar en ningún momento un TTP terapéutico.

ACOD = anticoagulante oral directo; HBPM = heparina de bajo peso molecular; n. p. = no procede; HNF = heparina no fraccionada.

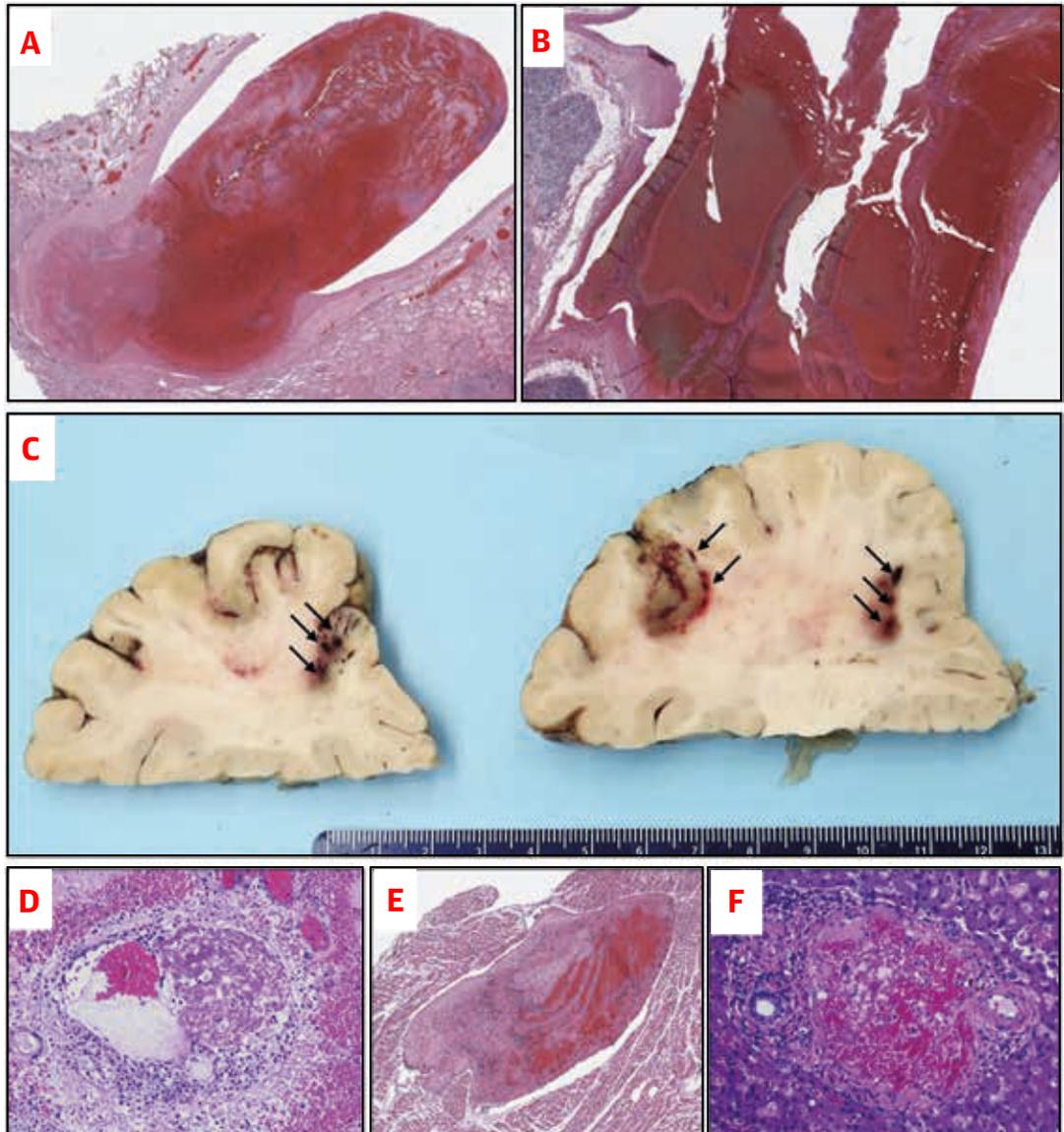
DISCUSIÓN

La enfermedad tromboembólica ha surgido como una complicación importante en los pacientes hospitalizados por COVID-19. En esta presentación de casi 4400 pacientes, mostramos los siguientes resultados (**ilustración central**). En primer lugar, la AC se asocia a un riesgo de mortalidad intrahospitalaria y de necesidad de intubación inferior al observado en los pacientes sin AC, tras aplicar un control respecto a los factores clínicos pertinentes. En segundo lugar, al limitar el análisis a los pacientes en los que la AC se inició en un plazo de 48 horas tras el ingreso, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad intrahospitalaria ni en la intubación al comparar la AC terapéutica con la AC profiláctica. En tercer lugar, las tasas totales de sangrado mayor fueron bajas. Por último, estas observaciones fue-

ron corroboradas por los resultados de las autopsias, en las que 11 de 26 pacientes presentaron una enfermedad tromboembólica cuya presencia no se había sospechado antes de la muerte. La mayoría de estos pacientes no habían sido tratados con una AC terapéutica.

Los mecanismos a través de los que puede producirse la enfermedad trombótica en el contexto de una infección de COVID-19 incluyen los de inflamación, hipoxia y posibles interacciones farmacoterapéuticas (2,4,12,13). En consecuencia, el posible beneficio de la AC en el tratamiento de la COVID-19 se basa en la prevención y el tratamiento de la trombosis micro y macrovascular. Además, es posible que los fármacos AC tengan propiedades antivíricas y antiinflamatorias que aporten un beneficio adicional (14,15).

En nuestra cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19, se observó una asociación intensa de la AC con

FIGURA 3 Enfermedad tromboembólica en muestras obtenidas en 26 autopsias consecutivas

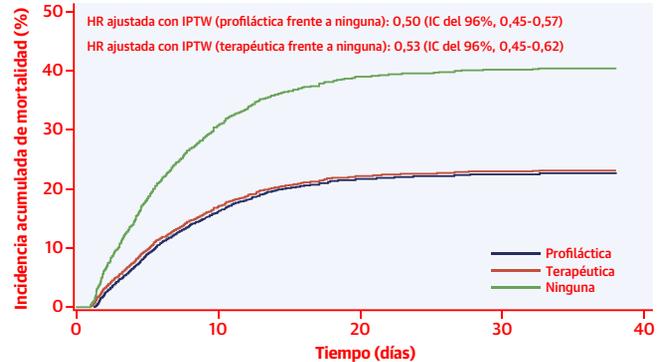
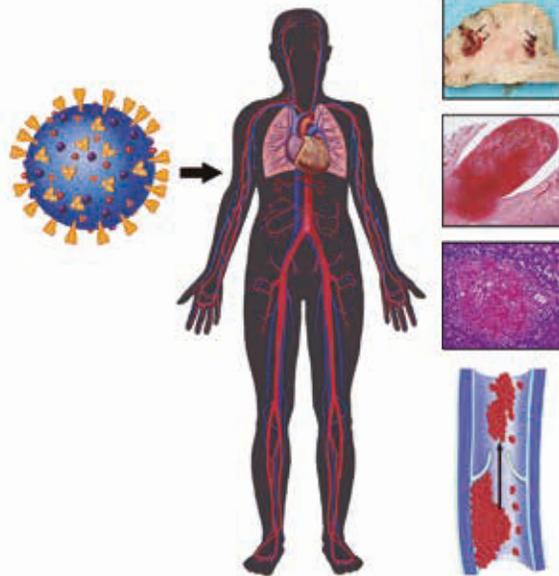
(A) Embolia pulmonar con líneas de Zahn y adherencia a los vasos sanguíneos pulmonares (hematoxilina y eosina, 0,5×). **(B)** Embolia pulmonar cerca de un ganglio linfático pulmonar intraparenquimatoso, con líneas de Zahn y adherencia a los vasos sanguíneos pulmonares (hematoxilina y eosina, imagen de la preparación completa). **(C)** Cortes macroscópicos secuenciales de lóbulo frontal derecho del cerebro, con infartos periféricos (flechas) y hemorragia circundante (la regla indica la dimensión en centímetros). **(D)** Microtrombo en un vaso cerebral intraparenquimatoso (hematoxilina y eosina, 20×). **(E)** Microtrombo en el interior del miocardio con líneas de Zahn y adherencia a la pared vascular (hematoxilina y eosina, 4×). **(F)** Microtrombo en una vénula portal en el hígado (hematoxilina y eosina, 20×).

una reducción de aproximadamente un 50% en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria (figura 1A). Tanto las dosis terapéuticas como las dosis profilácticas de AC se asociaron a una mejor supervivencia intrahospitalaria, en comparación con la ausencia de AC. Dado que las tasas de mortalidad en los pacientes con COVID-19 que son intubados por una insuficiencia respiratoria oscilan entre el 30% y el 80% (16-18), analizamos la asociación entre

la AC y la intubación. Tanto la AC terapéutica como la AC profiláctica se asociaron a una reducción de aproximadamente un 30% del riesgo de intubación, en comparación con los pacientes que no recibieron AC (figura 1B). Se llevaron a cabo análisis con puntos temporales de referencia para reducir al mínimo el sesgo de tiempo inmortal y los resultados obtenidos mostraron unas asociaciones similares (Suplemento, tablas 2 y 3).

ILUSTRACIÓN CENTRAL Anticoagulación durante la hospitalización y resultados en la enfermedad por coronavirus-2019

Trombosis en la COVID-19



Anticoagulación asociada a mejores resultados

↓ **Ensayo clínico** ↓

¿Uso terapéutico frente a profiláctico de HBPM frente a ACOD?

Nadkarni, G.N. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(16):1815-26.

La enfermedad tromboembólica es una complicación de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19). Tanto la anticoagulación profiláctica como la terapéutica se asocian a un mejor resultado en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Son necesarios ensayos controlados y aleatorizados en los que se evalúen diferentes pautas de anticoagulación en la COVID-19. IC = intervalo de confianza; ACOD = anticoagulante oral directo; HR = hazard ratio; HBPM = heparina de bajo peso molecular.

AC A DOSIS TERAPÉUTICAS EN COMPARACIÓN CON LAS DOSIS PROFILÁCTICAS. Dadas las diferencias existentes en el momento de inicio y de administración de la AC en los diversos pacientes, se llevó a cabo un subanálisis de los pacientes que recibieron una AC terapéutica o profiláctica en un plazo de 48 horas tras el ingreso. Este análisis mostró que la AC terapéutica se asoció a una reducción del 14% en el riesgo de mortalidad en comparación con la AC profiláctica, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,08$). No hubo diferencias entre las 2 dosis por lo que respecta al riesgo de intubación (figuras 2A y 2B).

En los análisis puramente descriptivos en los que se examinaron los diversos fármacos individuales, es posible que haya un beneficio con el empleo de HBPM profiláctica en comparación con la HNF en cuanto a la mortalidad, pero las diferencias en cuanto a la intubación parecen ser mínimas. Visualmente, es posible que los ACOD terapéuticos puedan asociarse a una menor mortalidad y menor riesgo de intubación, en comparación con la HBPM (Suplemento, figura 4). Sin embargo, no pueden extraerse conclusiones de estas comparaciones puramente descriptivas y serán necesarios ensayos clínicos

aleatorizados que aporten información sobre la posible existencia de beneficios comparativos.

SANGRADO. Las tasas de sangrado fueron, en general bajas, pero, tal como se preveía fueron ligeramente mayores en el grupo de AC terapéutica en comparación con el grupo de AC profiláctica y el grupo sin AC (tabla 2). En los pacientes a los que se administró un solo fármaco terapéutico, las tasas de sangrado fueron mayores en los que recibieron HBPM en comparación con los tratados con un ACOD. Sin embargo, serán necesarios nuevos estudios y ensayos clínicos para interpretar mejor esta observación. Como siempre, es preciso evaluar el equilibrio entre beneficio y riesgo, en este caso entre AC y sangrado, de forma individualizada y tenerlo en cuenta en una toma de decisión compartida.

RESULTADOS DE LAS AUTOPSIAS. Mostramos una prevalencia elevada de las complicaciones trombóticas que se dan en su mayor parte en pacientes tratados con una AC profiláctica o sin AC, lo cual es coherente con lo indicado por un reciente estudio de autopsias que mostró una carga trombótica en un 58% de los casos (6,19). Aunque los microtrombos pulmonares no se tuvieron en

cuenta para la determinación de la carga total sino que se consideraron una manifestación del daño alveolar difuso, conviene señalar que esta observación resalta el papel que desempeña la disfunción endotelial. Por último, en todos los casos de ictus excepto 1, no hubo una sospecha clínica de enfermedad tromboembólica antes de la autopsia, lo cual sugiere que las estimaciones clínicas de la enfermedad tromboembólica pueden estar infravalorando la carga real existente.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Al tratarse de un estudio observacional, es posible que haya factores de confusión que causen diferencias en los resultados obtenidos en los grupos de tratamiento. Aunque redujimos al mínimo su posible repercusión mediante un modelo de IPTW, puede haber habido factores de confusión no medidos y un sesgo residual. A pesar de la revisión manual llevada a cabo por 2 médicos de las diferentes pautas posológicas de AC para clasificar a los pacientes, puede haber habido discrepancias entre las pautas de ACOD y de HBPM, en las que las dosis pueden no haber correspondido exactamente a las de una AC terapéutica o profiláctica. Los pacientes que recibieron dosis tanto terapéuticas como profilácticas de AC fueron excluidos del análisis al no ser posible clasificarlos de forma clara. Se excluyó también a los pacientes con una estancia en el hospital < 24 horas. No obstante, adoptamos un enfoque conservador en el que se consideró que los pacientes que recibieron AC durante un periodo < 48 horas formaban parte del grupo «sin AC». Con objeto de reducir al mínimo el sesgo de tiempo inmortal, analizamos la AC como variable dependiente del tiempo y llevamos a cabo análisis de sensibilidad con puntos temporales de referencia. Sin embargo, no podemos descartar un sesgo residual ni siquiera tras el empleo de la IPTW. Incluimos la infusión de HNF en el grupo de AC terapéutica, pero es posible que estos pacientes no se encontraran en el rango terapéutico del tiempo de tromboplastina parcial activado. Dado que no fue posible una validación manual de cada uno de los resultados en todo el tamaño de la muestra, existe la posibilidad de una clasificación errónea de resultados. No realizamos un análisis respecto a los nuevos tratamientos antivíricos (remdesivir, antagonistas de interleucina 1) ya que son fármacos que están aún en investigación y se administran en el contexto de ensayos clínicos en nuestro centro. La generalizabilidad de los datos de autopsia puede ser limitada debido al pequeño tamaño de la muestra y al hecho de que no fueron muertes consecutivas. Por último, es posible que hayamos observado proporciones superiores de pacientes con AC debido al hecho de que en el Mount Sinai se inició un protocolo a nivel de todo el sistema en el que se recomendó vivamente como mínimo una AC profiláctica y se proporcionó una orientación para considerar la AC terapéutica en función de diversos factores (Suplemento, figura 5).

CONCLUSIONES

En los pacientes hospitalizados por COVID-19, la AC se asoció a un riesgo ajustado de mortalidad y de intubación inferior al observado en ausencia de AC. Las tasas de sangrado mayor fueron bajas. Las autopsias consecutivas revelaron la presencia frecuente de tromboembolismo, y la mayoría de los pacientes en los que se observó no habían recibido una AC terapéutica. Son necesarios resultados de ensayos controlados y aleatorizados en los que se evalúen diferentes pautas de AC para el tratamiento de los pacientes hospitalizados por COVID-19.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a todos los enfermeros, médicos y otros profesionales que participaron en la asistencia de estos pacientes, así como a los propios pacientes y sus familiares afectados por esta pandemia.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Valentin Fuster, The Icahn School of Medicine at Mount Sinai, The Mount Sinai Hospital, One Gustave L Levy Place, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: valentin.fuster@mountsinai.org. O Dr. Anuradha Lala, Department of Population Health Science and Policy, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, One Gustave L. Levy Place, Box 1030, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: anu.lala@mountsinai.org. Twitter: @girish_nadkarni, @dranulala, @emiliabagiella.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: En un estudio observacional de pacientes hospitalizados por COVID-19, la intubación y la mortalidad fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con anticoagulación en dosis profilácticas y terapéuticas, en comparación con lo observado en los pacientes no anticoagulados. Las tasas de sangrado fueron generalmente bajas. Las muestras de autopsias consecutivas revelaron una incidencia elevada de tromboembolismo.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarios ensayos clínicos para identificar factores predictivos del tromboembolismo y del sangrado y para establecer estrategias antitrombóticas óptimas para los pacientes con COVID-19 en diversas fases de la enfermedad y la hospitalización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johns Hopkins University of Medicine. Global map: COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: [https:// coronavirus.jhu.edu/map.html](https://coronavirus.jhu.edu/map.html). Accessed June 12, 2020.
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
3. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol* 2020;189:846-7.
4. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e438-40.
5. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135:2033-40.
6. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;173:268-77.
7. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Heide RSV. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020;8:681-6.
8. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv 2020 May 21 [E-pub ahead of print].
9. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:122-4.
10. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-9.
11. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
12. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-6.
13. Pilli VS, Datta A, Afreen S, Catalano D, Szabo G, Majumder R. Hypoxia downregulates protein S expression. *Blood* 2018;132:452-5.
14. de Haan CAM, Li Z, te Lintelo E, Bosch BJ, Haijema BJ, Rottier PJM. Murine coronavirus with an extended host range uses heparan sulfate as an entry receptor. *J Virol* 2005;79:14451-6.
15. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:5871-6.
16. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med* 2020;382:2012-22.
17. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA* 2020;323:2195-8.
18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-9.
19. 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 May 14 [E-pub ahead of print].

PALABRAS CLAVE anticoagulación, COVID-19, intubación, mortalidad

APÉNDICE Consúltese el apartado de Métodos ampliado y las tablas y figuras del suplemento en la versión *online* de este artículo.