

Dosis de enoxaparina asociada a disminución de riesgo de muerte en COVID-19

Enoxaparin dose associated with decreased
risk of death in COVID-19

Baltazar Joanico-Morales^{1a}, Alma Delia Gaspar-Chamu^{1b}, María de los Ángeles Salgado-Jiménez^{2c},
Gabriela Rodríguez-Echeverría^{1d}

Resumen

Introducción: en diciembre de 2019 se reportó por primera vez un brote de COVID-19. Esta enfermedad ha ocasionado millones de muertes a nivel mundial. A la fecha se han probado múltiples fármacos, sin encontrar un tratamiento eficaz aún.

Objetivo: describir la evolución y el tratamiento farmacológico utilizado en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Material y métodos: estudio observacional en 200 pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital regional de Acapulco que ingresaron entre marzo y julio de 2020. Se identificaron las características, el tratamiento farmacológico y la evolución de los pacientes. Se realizó análisis univariado, bivariado y multivariado.

Resultados: el 60% de los pacientes fueron del sexo masculino, 83% presentaron al menos una comorbilidad, 56% fallecieron. El fármaco más utilizado fue la enoxaparina, del cual recibir dosis de 60 mg se asoció a menor riesgo de fallecer comparado con recibir 40 mg. Haber recibido hidroxiclороquina, metilprednisolona, moxifloxacino y tener 60 años o más se asoció a un mayor riesgo de morir.

Conclusiones: se presentó una elevada mortalidad. El fármaco más utilizado fue la enoxaparina, del cual utilizar dosis de 60 mg disminuyó el riesgo de fallecer.

Abstract

Background: In December 2019, an outbreak of COVID-19 was reported for the first time. This disease has caused millions of deaths worldwide. To date multiple drugs have been tried, without finding an effective treatment yet.

Objective: To describe the evolution and the pharmacological treatment used in patients hospitalized due to COVID-19.

Material and methods: Observational study in 200 patients hospitalized due to COVID-19 in a regional hospital of Acapulco who were admitted between March and July 2020. The characteristics, pharmacological treatment and evolution of the patients were identified. Univariate, bivariate and multivariate analyses were performed.

Results: 60% of the patients were male, 83% had at least one comorbidity, 56% died. The most used drug was enoxaparin, of which receiving a 60 mg dose was associated with a lower risk of death, compared to receiving 40 mg. Having received hydroxychloroquine, methylprednisolone, moxifloxacin and being 60 years or older was associated with a higher risk of progressing to death.

Conclusions: There was a high mortality. The most used drug was enoxaparin, of which using doses of 60 mg reduced the risk of death.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Guerrero, Hospital General Regional No. 1 "Vicente Guerrero", Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud. Acapulco, Guerrero, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Guerrero, Hospital General Regional No. 1. "Vicente Guerrero", Clínica de VIH. Acapulco, Guerrero, México

ORCID: [0000-0001-5001-5647^a](https://orcid.org/0000-0001-5001-5647), [0000-0001-7139-3882^b](https://orcid.org/0000-0001-7139-3882), [0000-0003-3078-9156^c](https://orcid.org/0000-0003-3078-9156), [0000-0001-5767-7635^d](https://orcid.org/0000-0001-5767-7635)

Palabras clave

Enoxaparina
Trombosis
COVID-19

Keywords


Enoxaparin
Thrombosis
COVID-19

Fecha de recibido: 17/06/2021

Fecha de aceptado: 06/09/2021

Comunicación con:

Baltazar Joanico Morales

 balta2083@live.com.mx

 744 178 6284

Cómo citar este artículo: Joanico-Morales B, Gaspar-Chamu AD, Salgado-Jiménez MA, Rodríguez-Echeverría G. Dosis de enoxaparina asociada a disminución de riesgo de muerte en COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(1):33-9.

Introducción

Los primeros casos de COVID-19 se reportaron en Wuhan, China, en diciembre de 2019.¹ Al 26 de mayo de 2021 se habían reportado 167,674,892 casos y 3,487,645 muertes a nivel mundial. En la región de las Américas 66,597,170 casos y 1,630,109 muertes; y en México 239,9790 casos y 221,560 muertes, con una letalidad de 9%, la más alta reportada en América.²

Las muertes relacionadas con COVID-19 son consecuencia de sus múltiples complicaciones: neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alteraciones hepáticas, cardíacas, renales, neurológicas y trombosis. La mortalidad se relaciona con la edad, el sexo masculino, la raza negra y la presencia de comorbilidades.^{3,4}

Desde el inicio de la pandemia, además del oxígeno se han probado múltiples fármacos en busca de un tratamiento efectivo para la enfermedad; entre estos, se han utilizado antivirales, corticoesteroides, vitaminas, antiparasitarios, anticuerpos monoclonales y heparinas.^{4,5,6} Entre los que han demostrado un efecto positivo en los pacientes hospitalizados, se encuentran la dexametasona,^{7,8,9} el remdesivir y el baricitinib.^{10,11,12}

La respuesta inmune inflamatoria en el paciente con COVID-19 grave induce un estado protrombótico, el cual ocasiona alto riesgo y frecuencia de trombosis.^{3,13,14,15,16,17,18,19}

La trombopprofilaxis se ha considerado fundamental en este tipo de pacientes.¹⁹ Por lo tanto, uno de los fármacos más recomendados y utilizados ha sido la heparina de bajo peso molecular (enoxaparina).^{19,20,21}

Al igual que otras instituciones de salud, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) estableció sus guías de tratamiento, en las que menciona el tratamiento recomendado, dependiendo de las particularidades de cada caso, incluida la trombopprofilaxis.²¹

El Hospital General Regional No. 1 "Vicente Guerrero" es el que más pacientes con COVID-19 atiende en el estado de Guerrero. En este hospital, al igual que ocurría en muchos hospitales del mundo, durante la primera etapa de la pandemia se utilizaron múltiples fármacos en los pacientes con la finalidad de ayudarlos, aun quizá sin saber si tenían un efecto sobre la evolución de la enfermedad. Hasta la fecha en nuestro estado no se ha publicado información relacionada con este tema y en México existe muy poca información al respecto.

El objetivo del presente estudio fue describir la evolución y el tratamiento farmacológico utilizado en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional que incluyó 200 pacientes que ingresaron al hospital mencionado del IMSS de marzo a julio de 2020. La información necesaria para llenar la cédula de recolección de datos se obtuvo de los expedientes clínicos. Se incluyeron como variables independientes: edad, sexo, tiempo de estancia hospitalaria, comorbilidades y el tratamiento farmacológico administrado. Como variable dependiente se consideró la evolución del paciente, que se clasificó como alta por mejoría o muerte.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que contaban con prueba positiva de PCR para COVID-19. Se excluyeron pacientes pediátricos, referidos de otro hospital, egresados por alta voluntaria y aquellos cuyo su expediente se encontrara incompleto.

Se tomaron en cuenta las normas éticas vigentes nacionales e internacionales. El protocolo de investigación fue evaluado por el Comité Local de Investigación en Salud y por el Comité Local de Ética en Investigación en Salud, autorizado con el número de registro R-2020-1102-061.

Los datos obtenidos fueron digitados y analizados en el programa SPSS. Se obtuvieron frecuencias simples y se realizó análisis bivariado y multivariado mediante modelo de regresión logística binaria, al calcular razón de momios (RM), intervalos de confianza del 95% (IC 95%), valor de *p* y chi cuadrada.

Resultados

La edad mínima fue de 22 años, la máxima de 90, la media de 60.8 y la desviación estándar (DE) de 14.4. La estancia hospitalaria mínima fue de 1 día, la máxima de 67, la media de 14.3 y la DE de 10. La mayoría de los pacientes fallecieron (56%). Las características más frecuentes fueron: edad de 60 años o más, sexo masculino, tener una comorbilidad y padecer hipertensión arterial sistémica (cuadro I).

Los fármacos administrados con mayor frecuencia fueron enoxaparina, ceftriaxona, oseltamivir, azitromicina y dexametasona (cuadro II).

Se realizó el análisis bivariado y se tomó como variable dependiente la evolución del paciente; la muerte fue la peor condición. Como variables independientes se incluyeron las características del paciente y los fármacos administrados. Se encontró que quienes tenían edad de 60 años o más presentaron mayor riesgo de fallecer, comparados con quienes tenían menos de 60. Las demás características de los pacientes no tuvieron asociación significativa (cuadro III).

Cuadro I Evolución y características de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General Regional No. 1 "Vicente Guerrero" (n = 200)

Evolución y características	F	%
Mortalidad	112	56
Edad de 60 años o más	120	60
Sexo masculino	121	60.5
Presentó al menos una comorbilidad	167	83.5
Presentó 3 comorbilidades	34	17.1
Presentó 4 comorbilidades	2	1
Diabetes mellitus	51	25.5
Hipertensión arterial sistémica	85	42.5
Enfermedad renal crónica	14	7
VIH	1	0.5

F: frecuencia; VIH: virus de inmunodeficiencia humana

De los fármacos estudiados encontramos que se asoció a mayor riesgo de muerte el haber recibido ivermectina, hidroxicloroquina, metilprednisolona y moxifloxacino. Se asoció a menor riesgo de muerte haber recibido azitromicina y enoxaparina de 60 mg, comparada con recibir dosis de 40 mg (cuadro IV).

Se realizó un modelo de regresión logística en el que se incluyeron todas las variables que tuvieron asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariado. Se mantuvo asociación entre mayor riesgo de muerte y haber recibido hidroxicloroquina, metilprednisolona, moxifloxacino y tener 60 años o más. De igual forma, se asoció a menor riesgo de muerte utilizar una dosis de 60 mg de enoxaparina, comparada con utilizar dosis de 40 mg (cuadro V).

Cuadro II Fármacos utilizados en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General Regional No. 1 "Vicente Guerrero" (n = 200)

Fármaco	F	%	Dosis en 24 horas	Días de uso		
				Media	DE	Rango
Enoxaparina (40 mg)	155	77.9	40 mg	14.05	8.53	1-50
Enoxaparina (60 mg)	44	22.1	60 mg	12.84	8.31	1-35
Ceftriaxona	190	95	2 g	11.26	4.81	1-20
Oseltamivir	184	92	75 mg	4.93	0.45	1-5
Azitromicina	182	91%	500 mg el día 1 y después 250 mg	4.92	0.47	1-5
Dexametasona	179	89.5	6 mg	9.04	1.93	2-10
Lopinavir/ritonavir	123	61.8	800/200 mg	12.14	3.29	4-22
Vitamina C	115	57.5	2 g	11.44	6.37	1-34
Hidroxicloroquina	30	15	800 mg el día 1 y después 400 mg	4.97	1.62	1-10
Metilprednisolona	24	12	80 mg	3.96	3.00	1-11
Moxifloxacino	24	12	500 mg	9.92	4.15	1-19
Levofloxacino	18	9%	500-750 mg	15.11	6.55	4-25
Ivermectina	14	7%	6 mg	2.5	0.91	1-4
Vitamina D	4	2%	400 UI	3.50	1.00	3-5
Cloroquina	1	0.5%	900 mg el primer día y después 600 mg	4		

F: frecuencia; DE: desviación estándar; UI: unidades internacionales

Cuadro III Análisis bivariado de pacientes hospitalizados por COVID-19, tomando como variable dependiente la evolución del paciente (muerte o alta por mejoría) y como independientes sus características

Variable	RM	IC 95%	Chi cuadrada*	p
Edad de 60 años o más	3.94	2.16-7.17	19.6	0.00†
Presentó al menos una comorbilidad	1.43	0.68-3.03	0.57	0.34
Diabetes mellitus	1.45	0.75-2.79	0.91	0.26
Hipertensión arterial	1.12	0.63-1.97	0.06	0.68
Enfermedad renal crónica	3.08	0.83-11.4	2.19	0.13
Presentó 3 comorbilidades	2.15	0.96-4.78	2.15	0.06
Sexo masculino	1.1	0.62-1.96	0.04	0.7

*Se empleó la prueba de Mantel-Haenszel

†La p resultó significativa

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Cuadro IV Análisis bivariado de pacientes hospitalizados por COVID-19, tomando como variable dependiente la evolución del paciente (muerte o alta por mejoría) y como independientes el uso de los fármacos

Variable	RM	IC 95%	Chi cuadrada*	p
Enoxaparina de 60 mg	0.27	0.13-0.56	11.87	0.00†
Dexametasona	0.36	0.12-1.02	3.00	0.057
Ivermectina	5.16	1.12-23.69	4.15	0.03†
Hidroxiclороquina	6.34	2.12-18.97	11.98	0.001†
Metilprednisolona	10.51	2.39-46.05	12.42	0.002†
Lopinavir ritonavir	0.79	0.44-1.42	0.38	0.44
Oseltamivir	0.74	0.26-2.13	0.08	0.58
Azitromicina	0.22	0.06-0.81	4.81	0.02†
Levofloxacino	1.64	0.59-4.56	0.49	0.34
Ceftriaxona	1.28	0.36-4.60	0.004	0.69
Vitamina C	1.46	0.83-2.58	1.38	0.18
Vitamina D	2.39	0.24-23.4	0.07	0.45

*Se usó prueba de Mantel-Haenszel

†La p fue significativa

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Discusión

Se ha reportado que la edad es un factor de riesgo importante para evolucionar a un cuadro de gravedad en pacientes con COVID-19. Los reportes indican que la mayoría de los pacientes que requieren hospitalización son mayores de 60 años.^{3,4,22,23,24,25} Los resultados del presente trabajo coinciden con lo mencionado anteriormente, ya que encontramos que la media de edad fue de 60.8 años y la edad de 60 años o más como factor de riesgo para morir.

Otra de las características más frecuentes en pacientes hospitalizados fue el sexo masculino. Este trabajo muestra la misma tendencia de diversas investigaciones.^{3,4,22,23,25} Sin embargo, en este trabajo no se muestran diferencias significativas con respecto al riesgo de muerte durante su hospitalización, lo cual contrasta con lo reportado en una investigación realizada en Estados Unidos.²²

La mayoría de los pacientes presentaron comorbilidades. La hipertensión arterial fue la más frecuente, seguida de la diabetes mellitus. Lo anterior es similar a lo descrito en pacientes que se hospitalizaron en Estados Unidos, Wuhan, China, e Italia.^{3,4,22,25} Sin embargo, en nuestro estudio no se asoció presentar mayor riesgo de muerte, lo que coincide con un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos, en el que se encuentra una alta frecuencia de comorbilidades, pero la diabetes y la hipertensión no se asocian significativamente con morir.²² Aun así, las comorbilidades se deben considerar como factores de riesgo para fallecer, ya que es probable que el riesgo no se observe porque solo estamos analizando pacientes graves; si se comparara con pacientes ambulatorios, probablemente sí habría asociación.

La mortalidad durante la estancia hospitalaria en el presente estudio fue de 56%. En Estados Unidos se reportó en un estudio en 65 unidades de cuidados intensivos una mortalidad de 35%,²² en dos trabajos en Wuhan reportaron 4.3%²³ y 61%,²⁴ y en Italia 26%.²⁵ Los reportes de Wuhan son en muestras pequeñas, en Italia es una muestra de 1591 pacientes y en Estados Unidos se trató de un estudio multicéntrico; en todos estos, la mortalidad fue en pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos. Es probable que la elevada mortalidad encontrada en el presente trabajo esté relacionada con la saturación del hospital en el periodo de estudio y tenga que ver con la gravedad de los

Cuadro V Análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria tomando como variable dependiente la evolución de pacientes hospitalizados por COVID-19 (muerte o alta por mejoría) y como independientes sus características y su uso de los fármacos

Variable	RM	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Administración de ivermectina	1.345	0.221	8.177	0.747
Administración de hidroxiclороquina	5.572	1.579	19.663	0.008*
Administración de metilprednisolona	8.561	1.665	44.022	0.010*
Administración de azitromicina	0.443	0.109	1.803	0.256
Administración de moxifloxacino	3.491	1.083	11.259	0.036*
Edad de 60 años o más	2.767	1.397	5.483	0.004*
Enoxaparina de 60 mg frente a dosis de 40 mg	0.325	0.136	0.773	0.011*

*En los casos señalados, la p fue significativa

Chi cuadrada del modelo de regresión: 59.49

Significación estadística del modelo: 0.00

RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

pacientes, pero también con situaciones relacionadas con la atención de calidad que no estudiamos.

Los fármacos más utilizados fueron: enoxaparina, ceftriaxona, oseltamivir, azitromicina y dexametasona. Esto fue similar a lo reportado en un estudio de cohorte en cinco hospitales de los Estados Unidos en 2020, donde los fármacos más utilizados fueron: enoxaparina, dexametasona, heparina, azitromicina y remdesivir.⁶ Tanto en lo reportado en la literatura como en lo que encontramos, los fármacos más usados fueron anticoagulantes, esteroides, antibióticos, y antivirales. El oseltamivir se utilizó en nuestro medio, ya que no hubo disponibilidad del remdesivir, que fue el antiviral usado en el estudio mencionado.⁶

Los fármacos asociados a mayor riesgo de muerte fueron la hidroxiclороquina, la metilprednisolona y el moxifloxacino.

La hidroxiclороquina fue un fármaco muy utilizado al inicio de la pandemia,^{5,6} sin embargo, no ha mostrado beneficio, por lo que ha dejado de utilizarse.^{26,27}

El esteroide más recomendado actualmente es la dexametasona, ya que ha mostrado efecto positivo en otros estudios.^{7,8,9} En nuestros resultados se observa con efecto protector; sin embargo, no estadísticamente significativo. Es probable que no se observe el beneficio, ya que a la mayoría de los pacientes se les administró dexametasona y a los que no, metilprednisolona, además de que probablemente influyan otras variables que no fueron tomadas en cuenta, como la ventilación mecánica.

Hay un estudio que muestra un mayor beneficio de la metilprednisolona,²⁸ aunque con una muestra pequeña. Otro no muestra diferencia en la mortalidad.²⁹ En el presente estudio la metilprednisolona probablemente presenta un mayor riesgo de muerte porque se dejaba su uso solo a pacientes con peor evolución; además, la dosis utilizada de 80 mg supera lo recomendado actualmente de 32 mg, equivalente a los 6 mg de dexametasona. Aun así, en el estudio mencionado²⁸ la dosis recomendada es de 2 mg/kg.

Los antibióticos están indicados en sospecha de sobreinfección bacteriana. El moxifloxacino se ha relacionado con efectos benéficos en pacientes con COVID-19;³⁰ sin embargo, en el presente trabajo se relacionó con un mayor riesgo de muerte. Probablemente esto tiene que ver con que es un antibiótico que se utilizó principalmente cuando los pacientes presentaban una mala evolución y que no habían respondido a la ceftriaxona, que era el fármaco de uso inicial.

Se describe que la enoxaparina puede contrarrestar la entrada del SARS-CoV-2 a la célula, modula la respuesta

inflamatoria y disminuye el riesgo de trombosis.³¹ Las guías de tratamiento recomiendan dosis de enoxaparina de 40-60 mg cada 12 o 24 horas, o 1 mg/kg cada 24 horas, dependiendo del riesgo de trombosis.^{19,20,21} En pacientes hospitalizados por COVID-19 se han encontrado frecuencias de trombosis de 15 a 50%.^{13,14,15,16,17,18,19} Los pacientes que han recibido trombo profilaxis muestran menor frecuencia de muertes, en comparación con quienes no la reciben.²² En Italia se encontró menor riesgo de muerte en pacientes a quienes se administró dosis intermedia (40-60 mg cada 12 horas), comparados con quienes recibieron dosis estándar (40-60 mg cada 24 horas).³² En una cohorte retrospectiva en 42 pacientes en Italia, se identificó que administrar dosis altas de enoxaparina disminuye el riesgo de presentar eventos trombóticos.³³ Otro estudio en el mismo país mostró menos riesgo de muerte e ingreso a la unidad de cuidados intensivos en los pacientes a quienes se les administró enoxaparina.³⁴ En contraste con los resultados previos, en un ensayo clínico realizado en 600 pacientes en Irán, donde se comparó el uso de dosis intermedia (1 mg/kg cada 24 horas) frente a dosis profiláctica (40 mg/kg cada 24 horas), no se encontró diferencia entre los grupos en cuanto a mortalidad y eventos trombóticos.³⁵ Como se puede ver, hay un debate en la literatura sobre la dosis que se debe utilizar. Nosotros encontramos que en el hospital se utilizaron dos dosis: 40 y 60 mg de enoxaparina cada 24 horas. Observamos una asociación importante entre menor riesgo de muerte y haber recibido dosis de 60 mg cada 24 horas, comparada con la dosis de 40 mg.

Por lo anterior, recomendamos ser enfáticos en la trombo profilaxis a dosis adecuadas y evitar fármacos que no han mostrado beneficio. Se deben tomar en cuenta las características de cada paciente y las guías de tratamiento, así como realizar trabajos de investigación que apoyen o refuten estos hallazgos.

Las limitaciones del estudio son el diseño transversal, la selección y el tamaño de la muestra, la población de un centro hospitalario, además de que no se tomaron en cuenta otras variables que pudieran influir en el resultado.

Conclusión

La mortalidad en los pacientes hospitalizados fue alta. El fármaco más utilizado fue la enoxaparina; de este, recibir dosis de 60 mg cada 24 horas se asoció a un menor riesgo de fallecer, comparado con recibir 40 mg. Respecto a este mismo desenlace, recibir hidroxiclороquina, metilprednisolona, moxifloxacino y tener 60 años o más se asoció con un mayor riesgo. Los resultados deben ser tomados con cautela y deben compararse con los de otros trabajos debido a las limitaciones del estudio.

Agradecimientos

Por su invaluable labor, a todo el personal del Hospital General Regional No. 1 "Vicente Guerrero" del IMSS, en Acapulco, que ha participado en la atención de pacientes COVID-19.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Zhu N, Zhang D, Wang W, X Li, Yang B, Song J, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Organización Panamericana de la Salud. COVID-19 Daily Update: 26 May, 2021. Disponible en <https://www.paho.org/en/documents/paho-covid-19-daily-update-26-may-2021> [consultado el 26 de mayo de 2021].
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93. doi:10.1001/jama.2020.12839
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2021 Apr 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Sanders JM, Monogue ML, Jodowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;323(18):1824-36. doi:10.1001/jama.2020.6019
- Watanabe JH, Kwon J, Nan B, Abeles SR, Jia S, Mehta SR. Medication Use Patterns in Hospitalized Patients With COVID-19 in California During the Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2110775. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.10775
- Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature.* 2020;582(7813):469. doi:10.1038/d41586-020-01824-5
- RECOVERY Collaborative Group. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. University of Oxford; 16 June 2020.
- RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* 2020;395(10236):1569-78.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26.
- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994> (2020).
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432
- Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-77. doi:10.7326/M20-2003
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. 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(23):2950-73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
- Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-3044. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding among hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021;159(3):1182-96. doi:10.1016/j.chest.2020.11.005
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA.* 2020;324(8):799-801. doi:10.1001/jama.2020.13372
- López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Thrombotic Risk and Covid-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnostic and Therapeutic Approach. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:55-64.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. Actualización del 14 de Septiembre del 2020. Disponible en http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf
- Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1436-47. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L,

- Castelli A, *et al.*; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394
26. RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030-40.
 27. Zhang R, Mylonakis E. In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon β -1a differed from standard care for in-hospital mortality. *Ann Intern Med*. 2021;174(2):JC17.
 28. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, *et al.* Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):337. doi: 10.1186/s12879-021-06045-3
 29. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, *et al.* Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021 May 4;72(9):e373-81. doi: 10.1093/cid/ciaa1177
 30. Xi WN, Jin D, Sun K, Yu RY, Yao XB, Zou BS, *et al.* Treatment with Arbidol and Moxifloxacin in Ordinary and Severe Adult Patients Infected with COVID-19. 2020. doi:10.1101/2020.05.30.20117598
 31. Drago F, Gozzo L, Li L, Stella A, Cosmi B. Use of enoxaparin to counteract COVID-19 infection and reduce thromboembolic venous complications: A review of the current evidence. *Front Pharmacol*. 2020;11:579886
 32. Paolisso P, Bergamaschi L, D'Angelo EC, Donati F, Giannella M, Tedeschi S, *et al.* Preliminary experience with low molecular weight heparin strategy in COVID-19 patients. *Front Pharmacol*. 2020;11:1124.
 33. Ugur M, Adiyeye E, Recep E, Bakan N, Yiyit N. Aggressive thromboprophylaxis improves clinical process and decreases the need of Intensive Care Unit in Covid-19. *Pak J Med Sci Q [Internet]*. 2021;37(3). Disponible en <http://pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/3687>
 34. Albani F, Sepe L, Fusina F, Prezioso C, Baronio M, Caminiti F, *et al.* Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. *EclinicalMedicine*. 2020;27(100562):100562.
 35. INSPIRATION Investigators. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(16):1620-30. doi:10.1001/jama.2021.4152