



Revisión

Trombocitopenia como efecto secundario por la administración de heparinas en los pacientes de COVID-19. Una revisión sistemática*Thrombocytopenia as a side effect of heparin administration in COVID-19 patients. A systematic review*Jessica Badillo-Samapayo¹ y Jesús Aguilar-Castro²¹ Alumna del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM.² Maestro en Ciencias en FES Zaragoza, UNAM.

RESUMEN

Introducción. En la actualidad existen algunas publicaciones que describen alteraciones de la coagulación y complicaciones trombóticas arteriales y venosas principalmente en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos por COVID-19. Sin embargo, no se ha publicado una revisión sistemática sobre dicha alteración. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la frecuencia de la trombocitopenia como efecto secundario por la administración de heparinas en pacientes por COVID 19. **Métodos.** Se llevó a cabo una búsqueda en las plataformas de PubMed, SCOPUS, Biblioteca Cochrane, LILACS, Web of Science y literatura gris como TESIUNAM desde el 10 diciembre de 2021 hasta el 13 de enero de 2022, para identificar estudios que reportaran casos con HIT con pruebas confirmatorias que demuestren la activación plaquetaria de los Abs anti-PF4 / H en presencia de heparina, se utilizaron las siguientes palabras clave y estrategia "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "Coronavirus Infections" AND "low-molecular-weight heparin" OR "LMWH" OR "heparin" AND "unfractionated heparin" OR "UFH" AND "Thrombocytopenia" OR "TIH" OR "anti-H/PF4" OR "factor 4-heparin" OR "HPIA". **Resultados.** Se identificaron 861 artículos, se revisaron 26 artículos de texto completo, se realizó un análisis cualitativo de 12 estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad. Se encontró dentro de cuatro estudios de cohorte una incidencia de trombocitopenia de 0.16% a 8%. De los 12 casos clínicos, con un promedio de edad de 61.3 años. Al 50% de los pacientes de las cohortes confirmados con trombocitopenia se le administró Heparina fraccionada y a los pacientes reportados en los casos clínicos se le administró al 43%. **Conclusión.** Los resultados sugieren que el efecto secundario de la administración de heparinas podría aumentarse en personas mayores en estado crítico que reciben heparina fraccionada en dosis terapéuticas, sin embargo, es necesario realizar más estudios para confirmar los hallazgos.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, heparina, Trombocitopenia.

ABSTRACT

Introduction. Currently, there are some publications describing coagulation alterations and arterial and venous thrombotic complications mainly in patients admitted to intensive care units due to COVID-19. However, a systematic review on this alteration has not been published. **Aim.** To determine the frequency of thrombocytopenia as a side effect of heparin administration in COVID-19 patients. **Methods.** The review involved a data search of PubMed, SCOPUS, Cochrane Library, LILACS, Web of Science and gray literature such as TESIUNAM from December 10, 2021 to January 13, 2022 to identify studies reporting cases with HIT, with confirmatory evidence demonstrating platelet activation of anti-PF4 / H Abs in the presence of heparin. The following keywords and strategy were used "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "Coronavirus infections" AND "low-molecular-weight heparin" OR "LMWH" OR "heparin" AND "unfractionated heparin" OR "UFH" AND "Thrombocytopenia" OR "HIT" OR "anti-H/PF4" OR "factor 4-heparin" OR "HPIA". **Results.** 861 articles were identified, 26 full text articles were reviewed, a qualitative analysis of 12 studies that met the eligibility criteria was performed. Within the cohorts an overall frequency of 0.16% to 8% incidence of thrombocytopenia, was founded characterizing and grouping 21 confirmed patients and 12 patients in clinical cases, with greater predominance in men (75% and 81%) with an average age of 61.3. 50% of cohorts patients confirmed with thrombocytopenia were administered fractionated Heparin and within the clinical cases, 43% were administered fractionated Heparin. **Conclusion.** The results suggest that the side effect of heparin administration could be increased in critically ill elderly persons receiving fractionated heparin in therapeutic doses. However, further studies are needed to determine a true incidence.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, heparin, Thrombocytopenia.

Correspondencia: Jesús Aguilar-Castro

E.mail: profgenclin@gmail.com

Artículo recibido: 20 de abril de 2022

Artículo aceptado: 20 de junio de 2022

Badillo-Samapayo J y Aguilar-Castro J. Trombocitopenia como efecto secundario por la administración de heparinas en los pacientes de COVID 19. Revisión sistemática. CyRS. 2022; 4(1):72-88
DOI: <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.1.7>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, representa una crisis de salud pública mundial y se reportó por primera vez en Wuhan, la capital de la provincia china de Hubei, en diciembre de 2019. Es una enfermedad altamente contagiosa y que puede predisponer a la enfermedad tromboembólica arterial y venosa debido a la inflamación excesiva, la hipoxia, la inmovilización y la coagulación intravascular diseminada (CID).¹

Aunque las manifestaciones clínicas de COVID-19 son variables, se ha reportado que el cuadro clínico principal de neumonía y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) es responsable de la mayoría de las muertes. Sin embargo, es cada vez más evidente que hay una alta frecuencia de anomalías hemostáticas y eventos trombóticos en COVID-19. Al respecto, un consenso emergente ha señalado que este nuevo virus induce un estado de hipercoagulabilidad más allá del esperado en el paciente crítico "típico". También es probable que la mortalidad significativa sea secundaria a eventos trombóticos pulmonares, ya sean locales (trombosis pulmonar in situ) o embólicos (embolia pulmonar [EP]).² Un meta-análisis reciente indicó una tasa de tromboembolismo venoso (TEV), incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la trombosis pulmonar (PE), de cerca del 30% en pacientes con COVID-19 grave.³ Algunas guías internacionales han recomendado la administración de anticoagulantes para el manejo de coagulopatía asociada a COVID-19.⁴⁻⁶ Debido a la problemática del tromboembolismo arterial y venoso, a pesar de la trombopprofilaxis con dosis estándar, existen ensayos controlados aleatorizados que evalúan la seguridad y eficacia de las diferentes intensidades de estos anticoagulantes para prevenir eventos tromboembólicos.⁷⁻⁹

La heparina es un agente anticoagulante ampliamente usado y efectivo, actualmente es el anticoagulante endovenoso de elección para la prevención y tratamiento de trombosis venosas, tromboembolismo pulmonar, enfermedad cerebrovascular, infarto miocárdico, prevención de trombosis luego de trombólisis o angioplastia arterial coronaria, en casos de fibrilación auricular con embolización y coagulación intravascular diseminada, entre otras, sin embargo también se asocia a reacciones adversas, siendo la

más común la hemorragia. Una complicación particularmente bien estudiada es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).¹⁰

La trombocitopenia inducida por heparina es una reacción adversa inmunomediada debida a anticuerpos contra un complejo multimolecular de heparina y factor plaquetario 4 (PF4), caracterizada por trombocitopenia moderada y trombosis arterial o venosa paradójica. Es una complicación relativamente infrecuente relacionada con la administración de cualquier tipo de heparina, su diagnóstico puede detectarse mediante pruebas de antígenos y pruebas funcionales.¹¹

El reconocimiento de las características clínicas y de laboratorio de la HIT permite la interrupción inmediata de la heparina y el uso de anticoagulantes alternativos para evitar complicaciones trombóticas graves.¹²

Hasta la fecha la incidencia y el impacto de HIT en pacientes hospitalizados con COVID-19 continúan sin conocerse en su totalidad, es por lo que en la presente revisión sistemática se presenta una síntesis del conocimiento sobre la trombocitopenia como efecto secundario por la administración de heparinas en pacientes por COVID-19, describir las manifestaciones clínicas, el manejo y el uso de diferentes heparinas y dosis usadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Para el presente estudio se siguió a metodología de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis) (Apéndice A). Se realizó una búsqueda sistemática de bases de datos electrónicas PubMed, SCOPUS, Biblioteca Cochrane, LILACS, Web of Science y literatura gris como TE-SIUNAM desde el 10 diciembre de 2021 hasta el 13 de enero de 2022, para identificar estudios que reportaran casos con HIT con pruebas confirmatorias que muestran la activación plaquetaria de los Abs anti-PF4/H en presencia de heparina. Utilizamos las palabras clave de búsqueda y la siguiente estrategia de búsqueda: "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR



"Coronavirus Infections" AND "low-molecular-weight heparin" OR "LMWH" OR "heparin" AND "unfractionated heparin" OR "UFH" AND "Thrombocytopenia" OR "TIH" OR "anti-H/PF4" OR "factor 4-heparin" OR "HPIA".

Criterios de elegibilidad

Para esta revisión se incluyeron estudios observacionales descriptivos, ya sea informes de casos individuales, series de caso y estudio de cohortes que incluían pacientes adultos mayores a 18 años que fueran hospitalizados por COVID-19 y la HIT estuviera confirmada por inmunoensayo o ensayos de activación plaquetaria: liberación de serotonina (SRA), prueba de activación de plaquetas inducida por heparina (HIPA), prueba de agregación de plaquetas o prueba de citometría de flujo para la detección de HIT. Todos ellos fueron expuestos a tratamiento con heparinas ya sea heparina de bajo peso molecular o heparina fraccionada. Se excluyeron los artículos de revisión sistemáticas, guías, comentarios y revisiones narrativas, estudios donde se reporta HIT de manera espontánea, es decir, que no usaron heparinas y se confirmó HIT.

Selección de artículos

Dos autores (J B-S y CA V-C) realizaron de forma independiente una revisión de cada etapa de los artículos consideramos los criterios de inclusión y exclusión. Se utilizó el programa Excel para hacer un seguimiento del proceso de revisión. Se eliminaron los estudios repetidos y se hizo una revisión de títulos y resúmenes para seleccionar los que se ajustaron a los criterios establecidos y se recuperaron los textos completos. Posteriormente, se revisaron los artículos completos y se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de elegibilidad para realizar una síntesis cualitativa.

Análisis y síntesis de datos

El autor (J BS) registró de forma independiente el tipo de estudio y las características de la muestra (tamaño, relación hombre/mujer, edad, tipo y dosis de heparina, días de exposición, puntaje 4 T, plaquetas basales y plaquetas nadir, inmunoensayos y pruebas

confirmatorias SRA o HIPA e incidencia de HIT historial médico, IMC y eventos trombóticos).

Se agruparon los datos de acuerdo con el tipo de estudio para obtener la media con los rangos intercuartílicos (RIC) o porcentajes agrupándolos por tipo de variable las cuales fueron las siguientes: sexo, edad, tipo, dosis de heparina, días de exposición, plaquetas antes y después del tratamiento de heparinas, puntaje 4T. Todos los análisis descriptivos se calcularon utilizando Microsoft Excel 2018.

La herramienta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) se utilizó para evaluar la calidad de los estudios de cohorte para el análisis cualitativo.¹³

RESULTADOS

Selección de estudios

En la estrategia de búsqueda se encontraron 861 artículos, se eliminaron los duplicados y posteriormente se examinaron los títulos y resúmenes de los cuales se excluyeron 653. Se revisaron 26 artículos de texto completo para determinar su elegibilidad y se excluyeron 14 por diferentes motivos (Apéndice B), ya sea porque la HIT fue de manera espontánea o no contaban con inmunoensayos para encontrar anticuerpos PF4 activadores de plaquetas. Al final, se incluyeron 12 estudios en el análisis cualitativo. El diagrama de flujo de la búsqueda y selección de artículos se muestra en la Figura 1.

Características de los estudios

De los 12 estudios seleccionados, 4 eran estudios de cohorte y 8 casos clínicos o series de casos (Cuadro 1), el tamaño de las cohortes presentadas osciló de 86 y de 1265.^{14,15} De las cuatro cohortes se contaba con un total de 21 pacientes confirmados con pruebas de SRA o HIPA, las cuales tenían un resultado confirmatorio positivo y negativo, dentro de los casos clínicos y series de caso se reportaron 12 pacientes cuyos estudios de laboratorio confirmaban HIT son SRA o HIPA con resultados eran positivos y solo uno confirmó HIT con SRA negativo y dos casos clínicos que no reportaban pruebas serológicas confirmatorias para HIT sino que se hizo el diagnóstico solo con

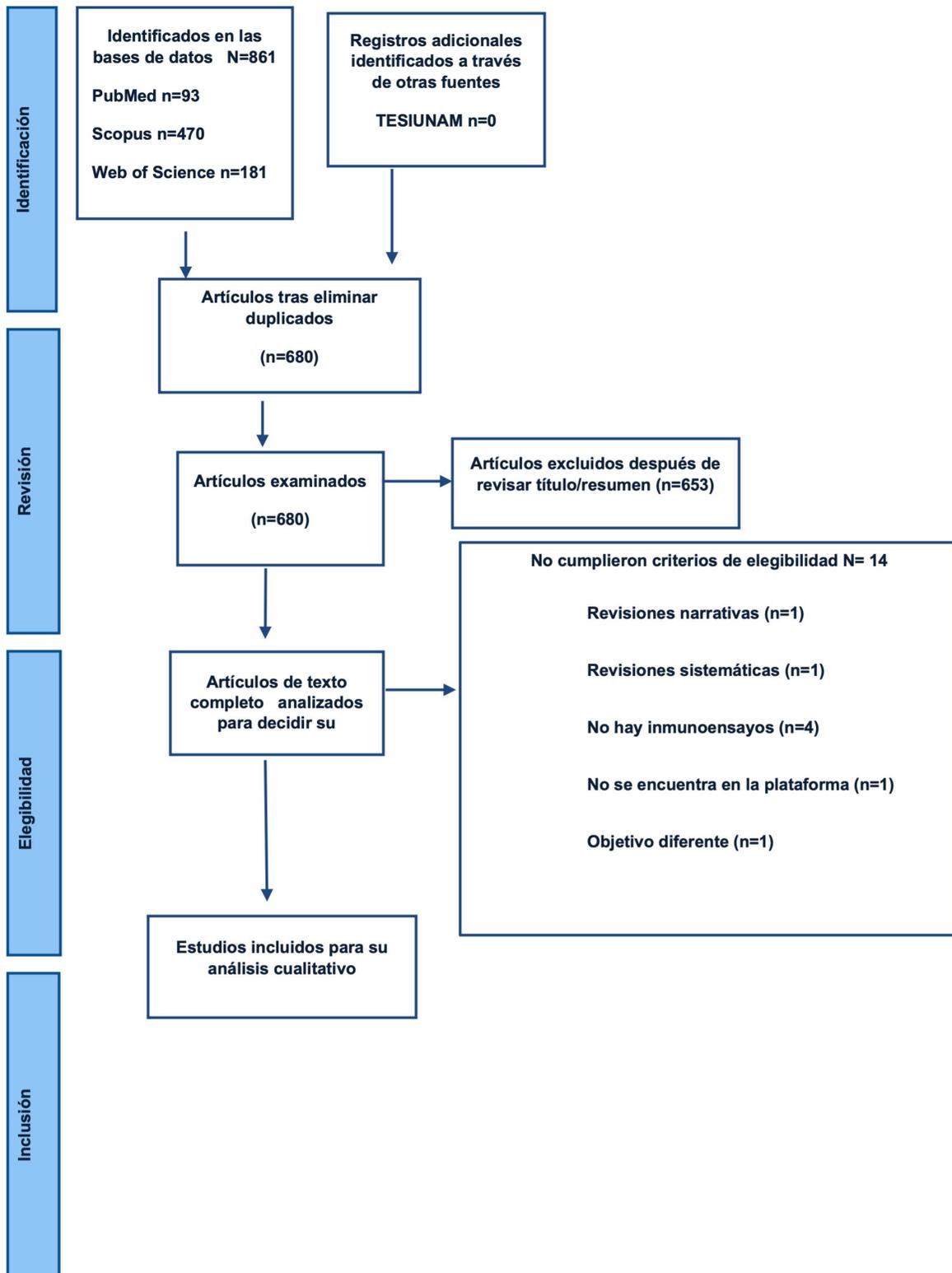


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios


Cuadro 1. Evidencias sobre la frecuencia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en los pacientes de COVID-19

Autor (Año)	Tipo de Pacientes (n)	Sexo/ edad	Diseño de estudio	HBPM/HF	Exposición de la heparina	Probabilidad pretest de HIT	Inmunoensayo para la detección de HIT	Anticuerpos antiplaquetarios 4 (PF4) / heparina positivos	Prueba confirmatoria de HIT	HIT confirmado	Meta-análisis (si/no)
1 Riker <i>et al.</i> ²³	Pacientes intubados con COVID-19 (n=16)	M 53-74 años	Serie de caso	HF/ HBMP dosis profiláctica y terapéuticas	8-9 días	4 T	ELISA	Positivo	SRA (2 pacientes con SRA negativo)	3/16	No
2 Delrue <i>et al.</i> (2021) ²⁴	Adultos infectados con SARS-CoV-2 ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y las salas médicas (n=626)	M 50-77 años	Estudio de cohorte prospectivo	8 reciben HBPM 2 HNF en dosis profilácticas y terapéuticas	2-22 días	4 T	EIA PaGIA, EIA anti-IgG HIPLA	Positivos	SRA (positivos)	1/626 (0.16%)	No
3 Daviet <i>et al.</i> (2020) ¹⁴	Pacientes con SDRA por COVID-19 en 2 unidades de UCI (n=86)	M (n=6) F (n=1) 43-63 años	Cohorte retrospectiva	5 reciben HBPM seguido de HNF y 2 solo HNF	9-16 días	4T	CIA	Positivos	HIPA (positivos)	7/86 (8%)	No
4 Bidar <i>et al.</i> (2021) ¹⁶	Pacientes con COVID-19 con ARDS severo en VV-ECMO (n=2)	M y F 38-62 años	Serie de casos	HNF terapéutica	10-16 días	NR	ELISA	Positivos	HIPA (positivo)	2/2	No
5 Lingamaneni <i>et al.</i> (2020) ¹⁷	Pacientes ingresados a UCI por COVID 19 (n=5)	M (n=3) F (n=2) 46-70 años	Serie de casos	HBPM y HNF en dosis profilácticas y terapéuticas	2-11 días	4T	ELISA	Positivos	SRA (4 pacientes con SRA negativo)	1/5	No
6 Preti <i>et al.</i> (2021) ¹⁸	Pacientes en UCI por COVID 19 (n=2)	M 50-59 años	Serie de casos	HBPM y HNF profilácticas	15-16 días	4T y HEP	ELISA	Positivo	No realizado	2	No

Cuadro 1. Evidencias sobre la frecuencia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en los pacientes de COVID-19

Autor (Año)	Tipo de Pacientes (n)	Sexo/ edad	Diseño de estudio	HBPM/HF	Exposición de la heparina	Probabilidad pretest de HIT	Inmunoensayo para la detección de HIT	Anticuerpos antiplaquetarios 4 (PF4) / heparina positivos	Prueba confirmatoria de HIT	HIT confirmado	Meta-análisis (sí/no)
7 Madala <i>et al.</i> (2021) ¹⁹	Paciente ingresado en el hospital con neumonía por COVID-19	F 65 años	Reporte de caso	HBPM y HNF	12 días	4T	ELISA	Positivos	SRA Positivas	1	No
8 Sartori, Cosmi (2021) ²⁰	Paciente en la UCI por insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia renal aguda por infección por SARS-CoV-2	M 78 años	Reporte de caso	HNF terapéutica	10 días	4 T	anti-IgG	Positivo	No realizada	1	No
9 Tran <i>et al.</i> (2020) ²¹	Paciente con neumonitis por SARS-CoV-2 que presentó una embolia pulmonar (EP)	M 62 años	Reporte de caso	HBPM profiláctica y HNF	10 días	4T	ELISA	Positivo	SRA, HIPA	1	No
10 Patell <i>et al.</i> (2020) ²⁵	Pacientes hospitalizados por COVID 19 (n=88)	M (n=3) F (n=2) 49-82 años	Estudio de cohorte retrospectivo	HNF terapéutica	11 días	4T	HemosIL HIT-Ab	Positivos	SRA (4 pacientes positivos y uno negativo)	5/88 (6%)	No
11 Warrior <i>et al.</i> (2020) ¹⁵	Pacientes hospitalizados por COVID 19 (n=1265)	M (n=7) F(n=1) 31-80 años	Estudio de cohorte retrospectivo	4 pacientes reciben HBPM, 2 HNF y 2 HBPM seguido de HNF	10 días	4 T	ELISA	Positivo	SRA (4 negativos, 4 positivos)	8/1265 (0.63%)	No
12 May (2020) ²²	Pacientes hospitalizados por COVID 19 (n=7)	M (n=3) F (n=4) 38-79 años	Serie de casos	3 reciben HBPM, 1 HNF y 3 HBPM y HNF profilácticas	N/R	4T	ELISA	Positivo	SRA (solo un paciente con SRA positivo y 6 negativos)	1/7	No

HIT, Trombocitopenia inducida por heparina; HBPM, heparina de bajo peso molecular; HNF, Heparina fraccionada; ELISA o EIA, Inmunoensayo enzimático; SRA, ensayo de liberación de serotonina; 4 T, Puntaje para evaluar probabilidad de la presencia de una HIT; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; UCI, unidad de cuidados intensivos; HIPA, Activación plaquetaria inducida por heparina; HEP, Puntaje para evaluar HIT; HemosIL HIT-Ab, inmunoensayo de látex para anticuerpos anti-factor plaquetario; PaGIA, inmunoensayo cualitativo en gel de partículas; anti-IgG, prueba de quimioluminiscencia específica de IgG.

N/r No reportado



inmunoensayos.¹⁶⁻²² La mayoría de los estudios mostró una tendencia en el sexo masculino y solo 5 registraron pacientes del sexo femenino. En 4 estudios les dieron a los pacientes únicamente heparina fraccionada,^{16,20,22,25} un estudio de caso-reporte informó utilizar heparina de bajo peso molecular¹⁷ y en el resto de los estudios los pacientes fueron tratados con ambas heparinas. En todos los casos clínicos se buscó el historial médico y eventos trombóticos, y para las cohortes el IMC, con información de plaquetas basales y plaquetas nadir.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES E INCIDENCIA DE HIT

De los 12 estudios los participantes estaban gravemente enfermos con COVID-19 y fueron admitidos en cuidados intensivos, las características de los pacientes confirmados con HIT se resumen en los Cuadros 2 y 3, separándolos y agrupando los datos por tipo de estudio. Se identificaron 21 pacientes confirmados con HIT en las cohortes y 12 pacientes de los casos clínicos, el sexo masculino fue la proporción predominante con el 81% y 75 % respectivamente con una mediana de edad de 61.3 años. En los casos clínicos a 6 pacientes les administraron HNF (50%), 5 recibieron tanto HBPM como HNF (42%) y solo con 1 usaron HBPM (8%). De los 12 pacientes 6 (50%) usaron dosis profilácticas y 6 (50%) dosis terapéuticas. La mediana de tiempo desde el inicio de heparina hasta el diagnóstico HIT fue de 12.4 días (RIC 10, 15), la mediana de los recuentos de plaquetas basales y la de los recuentos de plaquetas nadir fue de 266.7 (RIC 207, 304) y 87.6 (RIC 29, 91). Todos los pacientes reportaron un puntaje 4 T de intermedio a alto a excepción de 1 cuyo puntaje fue bajo.¹⁶ La mayoría de los pacientes tenían un historial clínico de enfermedades como es la hipertensión, diabetes o tromboembolismo venoso, a excepción de dos estudios que no reportaron un historial clínico de sus pacientes y que tras el inicio del tratamiento de heparina desarrollaron un evento trombótico, solo en dos estudios no reportaron haber tenido uno.^{16,22} De los inmunoensayos en un caso usaron anti-IgG, 20 el resto de los casos clínicos reportaron inmunoensayos utilizado la prueba ELISA con resultados positivos y pruebas confirmatorias positivas a excepción de uno que reportaba pruebas serológicas negativas.²²

Por otro lado, en los estudios de cohorte no reportaron un historial clínico por lo que se optó por informar el IMC dado que dos estudios tenían información disponible de este dato,^{14,15} en ambos estudios sus pacientes tenían sobrepeso, obesidad y solo uno tenía obesidad mórbida con un IMC de 47.¹⁴ En todas las cohortes tenían infor-

mación suficiente para caracterizar y agrupar los datos de tipo de heparina en donde al 43% se le administró HNF, al 19% HBPM y en 38% utilizaron ambas heparinas, en una cohorte evaluaron únicamente casos bajo terapia de HNF y que en promedio tuvieron una exposición a la heparina de 11.7 días (RIC 7, 15). La mediana de los recuentos de plaquetas basales y la mediana de los recuentos de plaquetas nadir fueron de 197.8 x10⁹ (RIC 159, 202) y 57.7 x10⁹ (RIC 33, 67), respectivamente antes y después de utilizar el tratamiento con anticoagulación con heparinas.²⁵

En cuatro estudios se reportó una incidencia variada conforme al número de pacientes de las cohortes, en las cohortes pequeñas las incidencias variaban de 6%²⁵ hasta 8%¹⁴ con un tamaño de muestra de 86 y 88 que utilizaron HBPM combinada con HNF en concentraciones terapéuticas y solo un estudio reportó que utilizó únicamente heparina fraccionada con concentraciones terapéuticas con una incidencia mayor que el resto de los estudios, por otro lado dos estudios reportaron una incidencia de (n=626) 0.16%¹⁵ y (n=1265) 0.63%.²⁴ Todos los estudios contaban con la preprueba para evaluar la probabilidad de presentar trombocitopenia inducida por heparina, la mayoría de los pacientes presentan un puntaje intermedio a alto (4-8), con inmunoensayos para detectar la presencia de anticuerpos antiplaquetarios 4 (PF4) uno de ellos utilizaban ensayos EIA o ELISA¹⁵ y tres utilizaban CIA¹⁴ y HemosIL HIT-A²⁵ y PaGIA²⁴ de los cuales todos dieron un resultado positivo para la detección de anticuerpos antiplaquetarios. En las pruebas confirmatorias para HIT dos de los estudios contaban con resultados positivos y dos reportaban pruebas con pruebas confirmatorias negativas.^{15,25}

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se analizaron 12 estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad. Se separaron las cohortes de los casos y series de casos clínicos para obtener promedios y porcentajes de los datos en común de los pacientes que se confirmaron con HIT (Cuadro 4). De acuerdo con los estudios de cohorte y de casos clínicos que se utilizaron para esta revisión se pudieron caracterizar a 21 y 12 pacientes respectivamente que son confirmados con HIT, todos contaban con inmunoensayos que dieron positivo a los anticuerpos antiplaquetarios 4 (PF4)/heparina positivos y con pruebas de confirmación de HIPA o SRA. En tres estudios confirmaron HIT a pesar de tener pruebas serológicas negativas,^{15, 23,25} resultados acordes a un estudio reciente

Cuadro 2. Características de los pacientes con COVID 19 confirmados para HIT series de caso y reporte de caso clínico

Autor (año)	Sexo	Edad (años)	Historial clínico	Tipo de heparina	Dosis de heparina	Días de exposición	Recuento de plaquetas inicial (X10 ⁹ /L)	Recuento de plaquetas nadir (X10 ⁹ /L)	Evento trombotico	Puntaje 4T	Inmunoensayo	Pruebas SRA o HIPA (positivo/negativo)
Riker <i>et al.</i> (2020) ²³	M	70	HTA	HNF	Profiláctica	19	438	90	PE	6	ELISA	Positivo
	M	74	AC, EPOC, HTA	HBPM y HNF	Profiláctico	8	143	68	VP	4	ELISA	Negativo
	M	53	FA, SAOS	HNF	Terapéutica	9	207	22	Necrosis en la piel	6	ELISA	Negativo
Bidar <i>et al.</i> (2021) ¹⁶	M	38	HTA y asma	HNF HNF	Terapéutica	10	248	50	No	3	ELISA	Positivo
	F	62	No	No	Terapéutica	16	237	29	No	4	ELISA	Positivo
Lingamaneni <i>et al.</i> (2020) ¹⁷	M	63	No	HBMP	Profiláctica	11	304	96	DVP	6	ELISA	Positivo
Prete <i>et al.</i> (2021) ¹⁸	M	59	N/A	N/A	HBPM y HNF	15	243	324	PE	5	ELISA	NR
	M	50	N/A	N/A	HBPM y HNF	16	107	28	No	4	ELISA	NR
Madala <i>et al.</i> (2021) ¹⁹	F	65	EPOC, Hipotiroidismo	HBPM y HNF	Terapéutica	12	290	63	PE	6	ELISA	Positivo
Sartori, Cosmi (2021) ²⁰	M	78	IRC, DVP, HTA	HNF	Terapéutica	10	305	153	DVP	4	anti-IgG	NR
Tran <i>et al.</i> (2020) ²¹	M	62	DM tipo 2	HBPM y HNF	Profiláctica	10	412	91	PE	4	ELISA	Positivo
May (2020) ²²	F	61	N/A	HNF	Terapéutica	N/A	N/A	37	No	4	ELISA	Positivo

M, Masculino; F, Femenino; AC, Arteropatía coronaria; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA, Fibrilación auricular; SAOS, Síndrome de apnea obstructiva del sueño; IRC, Insuficiencia renal crónica; DM tipo 2, Diabetes mellitus tipo 2; HBPM, heparina de bajo peso molecular; HNF, Heparina fraccionada; PE, Tromboembolismo pulmonar; VP, Trombosis venosa; DVP, Trombosis venosa profunda; ELISA, ensayo inmunoabsorbente de enlace enzimático; SRA, ensayo de liberación de serotonina; HIPLA, ensayo de activación plaquetaria inducida por heparina; anti-IgG, prueba de quimioluminiscencia específica de IgG.
NR no reportado, N/A no disponible



Cuadro 3. Características de los pacientes con COVID 19 confirmados para HIT series de caso y reporte de caso clínico

Autor (año)	Sexo	Edad (años)	Historial clínico	Tipo de heparina	Dosis de heparina	Días de exposición	Recuento de plaquetas inicial (X10 ⁹ /L)	Recuento de plaquetas nadir (X10 ⁹ /L)	Evento trombotico	Puntaje 4T	Inmunoensayo	Pruebas ELS o EAPIH (positivo/negativo)
*Daviet <i>et al.</i> (2020) ¹⁴	M	27	46	HBPM y HNF	Terapéutica	16	61	33	DVT	6	IQ	Positivo
	M	25	50	HBPM y HNF	Terapéutica	13	243	73	Trombo intracardíaco	6	IQ	Positivo
	F	47	43	HBPM y HNF	Terapéutica	15	160	48	DVT	6	IQ	Positivo
	M	21	63	HBPM y HNF	Terapéutica	14	191	56	Stroke	4	IQ	Positivo
	M	33	59	HBPM y HNF	Terapéutica	9	161	62	DVT	5	IQ	Positivo
	M	26	57	HNF	Terapéutica	11	59	39	No	5	IQ	Positivo
	M	27	69	HNF	Terapéutica	16	215	07	No	4	IQ	Positivo
Delrue <i>et al.</i> (2021) ²⁴	M	NR	64	HBPM y HNF	Profiláctica	18	223	63	DVT	6	PaGIA	Positivo
Patell <i>et al.</i> (2020) ²⁵	F	NR	68	HNF	Terapéutica	7	416	>5	No	4	HemosIL HIT-Ab	Positivo
	F	NR	71	HNF	Terapéutica	6	211	47	No	6	HemosIL HIT-Ab	Negativo
	M	NR	63	HNF	Terapéutica	6	154	51	Infarto Cerebral	8	HemosIL HIT-Ab	Positivo
	M	NR	49	HNF	Terapéutica	12	176	25	No	6	HemosIL HIT-Ab	Positivo
	M	NR	82	HNF	Terapéutica	14	202	132	No	5	HemosIL HIT-Ab	NR
Warrior <i>et al.</i> (2020) ¹⁵	F	25.4	80	HNF	Dosis intermedia a terapéutica	Media de 6.75	N/A	40	DVT	≥4	ELISA	Positivo
	M	29.8	63	HBPM y HNF			N/A	67	PE		ELISA	Positivo
	M	32.2	74	HNF			N/A	127	DVT	ELISA	Positivo	
	M	34.7	31	HBPM		N/A	N/A	82	PE	ELISA	Positivo	
	M	27.2	58	HBPM		N/A	N/A	60	DVT	ELISA	Negativo	
	M	20.6	77	HBPM y HNF		N/A	N/A	28	Stroke	ELISA	Negativo	
	M	32.8	36	HBPM		N/A	N/A	2	No	ELISA	Negativo	
	M	33.2	34	HBPM		N/A	N/A	65	DVT	ELISA	Negativo	

M, Masculino; F, Femenino; IMC, Índice de masa corporal; HBPM, Heparina de bajo peso molecular; HNF, Heparina fraccionada; ELISA, ensayo inmunoabsorbente de enlace enzimático; CIA, inmunoensayo quimioluminiscente; ELS, Ensayo de liberación de serotonina; EAPIH, Ensayo de activación plaquetaria inducida por heparina; PaGIA, inmunoensayo cualitativo; HemosIL HIT-Ab, inmunoensayo de látex para anticuerpos anti-factor plaquetario; NR, no realizado; N/A, no disponible

*Care. NCT04362085

Cuadro 4. Descripción de grupos de estudio de las cohortes y serie de casos clínicos con HIT confirmada

Variable	HIT Confirmada en caso clínico y serie de casos clínicos (N= 12)	HIT confirmado en estudio de cohorte (N=21)
Sexo:		
M	9 (75%)	17 (81%)
F	3 (25%)	4 (19%)
Edad	61.3 (53, 65) *	61.3 (46, 69) *
Días de exposición de heparina	12.4 (10, 15) *	11.7 (7, 15) *
Recuentos de plaquetas iniciales (x10 ⁹)	266.7 (207, 304) *	197.8 (159, 202) *
Recuento nadir de plaquetas (x10 ⁹)	87.6 (29, 91) *	57.7 (33, 67) *
Tipo de heparina:		
HNF	6 (50%)	9 (43%)
HBPM y HNF	5 (42%)	8 (38%)
HBPM	1 (8%)	4 (19%)
Dosis profiláctica	6 (50%)	1 (5%)
Dosis terapéutica.	6 (50%)	20 (95%)
Puntaje 4T	4.6 (4,6) *	5.5 (4,6) *

Media (rango intercuartílico) *

que reveló que los pacientes con COVID-19 a menudo presentan una fuerte reactividad en las pruebas de antígeno PF4/heparina sin la presencia de anticuerpos activadores de plaquetas,²⁶ por lo que la sospecha de HIT requiere la corroborar la presencia de anticuerpos activadores de plaquetas dependientes de heparina a pesar de los inmunoensayos fuertemente positivos.

Se observa que en la mayoría de los pacientes de las cohortes que confirman este padecimiento se trataba de pacientes masculinos con una media de edad de 61.3. Estas diferencias de morbilidad y mortalidad entre sexos se pueden explicar porque los pacientes masculinos tienen casi tres veces más probabilidad de requerir una unidad de tratamiento intensivo (ITU) en comparación con las mujeres.²⁷

De acuerdo con los resultados observados los pacientes confirmados con HIT tuvieron una media de 12.4 y 11.7 lo que es un síntoma principal de la trombocitopenia con una caída del 50% en el recuento plaquetario con respecto a los valores basales, y/o complicaciones tromboticas que aparecen 5 a 14 días tras el comienzo del tratamiento con heparina.²⁸ La mayoría de los pacientes tuvieron una media de 4.6 y 5.5 en el puntaje 4T esta es una preprueba para la trombocitopenia inducida por heparina que se valora por la puntuación que va de 0 a 8, con intervalos de 0-3, 4-5 y 6-8, identificando baja, intermedia y alta probabilidad de trombocitopenia inducida por heparina, respectivamente; en los casos de puntuación baja es poco probable que ocurra trombocitopenia inducida por heparina y es posible continuar con la heparina, pero

cuando la puntuación es alta debe suspenderse de inmediato, con la administración de una terapia antitrombótica alternativa y deben realizarse pruebas específicas,²⁹ lo que significa que el promedio de 4T está en el intervalo intermedio para ambos tipos de estudio. Por lo tanto, predecir HIT con un puntaje intermedio a alto no predice de manera confiable el diagnóstico para HIT.

De los estudios de cohorte que confirmaron HIT, el 95% de los pacientes se trataron con dosis terapéuticas y al 5% con dosis profilácticas, así mismo el 43% usaron heparina fraccionada y 19% HBPM, que de acuerdo con algunas investigaciones relacionaron HBPM vs. HNF con dosis profilácticas y obtuvieron una prevalencia de 0% vs. 2.7% (p=0.0018) y HBPM vs. HNF con dosis terapéuticas con una prevalencia clínica de 1.2% vs. 1.5% (p=0.246).^{30,31} Por lo que se puede observar que administrar HNF es más probable que cause HIT que usar HBPM. En consecuencia, las cohortes presentadas muestran una diferencia notable que oscila de 0.16% hasta 8%, para poder explicar estas diferencias además del tipo de heparina y la dosis utilizada, se puede relacionar con los factores como enfermedades degenera-

tivas entre las que destacan la hipertensión y la obesidad, tal como sucedió con los casos clínicos que tenían un historial de estas enfermedades y que desarrollaron eventos tromboticos, una característica de SARS-CoV-2, así como las alteraciones de la coagulación y complicaciones tromboticas arteriales y venosas en pacientes en UCI.³² Es por ello que en dos cohortes se indagó y se encontró que los pacientes tenían sobrepeso (IMC= 27-30 kg/m²), obesidad (IMC= 30-40 kg/m²) y solo uno tenía obesidad mórbida (IMC>40 kg/m²), por lo que HIT podría aumentar por enfermedades crónicas degenerativas. Se recomienda tener especial cuidado en este grupo de pacientes cuando se manejan dosis mayores de heparina y observar el efecto de la heparina fraccionada.

Es importante señalar entre las limitaciones de esta revisión sistemática que la mayoría de los estudios fueron reportes de casos, series de casos pequeños. Asimismo, de acuerdo a la evaluación de Newcastle-Ottawa para analizar el riesgo de sesgo de los estudios observacionales (Cuadro 5), dos estudios cumplieron con los criterios de confiabilidad más alta (Delrue *et al.* 2021; Warrior *et*

Cuadro 5. La escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios de casos y controles en metaanálisis

ESTUDIO	SELECCIÓN				COMPARABILIDAD	DESENLACE			TOTAL
Autor/año	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Comprobación de la exposición	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	Evaluación del resultado	¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?	Adecuación del seguimiento de cohortes	
Delrue <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Daviet <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	0	1	1	7
Patell <i>et al.</i> (2020)	1	1	0	1	1	0	1	1	6
Warrior <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	1	1	1	8

Riesgo de sesgo bajo (buena calidad) 8-9 puntos (estrellas); Riesgo de sesgo moderado (calidad regular) 5-7 puntos (estrellas); Riesgo de sesgo alto (calidad baja) <5 puntos (estrellas). Delrue *et al.* (2021) Riesgo de sesgo bajo; Daviet *et al.* (2020) Riesgo de sesgo moderado; Patell *et al.* (2020) Riesgo de sesgo moderado; Warrior *et al.* (2020) Riesgo de sesgo bajo

al. 2020), y dos estudios fue de confiabilidad moderada (Daviet et al. 2020; Patell et al. 2020). Por otro lado, el protocolo no fue registrado en PROSPERO.

CONCLUSIÓN

Esta revisión sistemática sugiere que la trombocitopenia como efecto secundario de la administración de heparinas con fines profilácticos, podría aumentarse en personas mayores en estado crítico que reciben heparina fraccionada en dosis terapéuticas, sin embargo, es necesario realizar más estudios para determinar una incidencia más precisa y corroborar si la obesidad está relacionada con la presencia de HIT, sin descartar la co-morbilidad con enfermedades crónicas no transmisibles, por lo que se recomienda realizar más estudios que consideren la influencia IMC como factor de riesgo para la trombocitopenia por el tratamiento con heparina en pacientes con COVID-19, sin descartar el tipo y dosis de heparinas.

AGRADECIMIENTOS

A Carlos Aurelio Vidal Cuevas por su apoyo en la revisión independiente para la selección de los artículos. El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM. El estudio es producto del trabajo realizado durante el Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica de la FES Zaragoza, UNAM.

REFERENCIAS

1. Carrillo R, Melgar-Bieberach RE, Jacinto-Flores SA Tapia M, Campa-Mendoza AN. Alteraciones de la coagulación en la Covid-19. *Cir cir*. 2020;88(6):787-793. doi: 10.24875/CIRU.20000416.
2. Warkentin TE, Kaatz S. COVID-19 versus HIT hypercoagulability. *Thromb Res*. 2020;196:38-51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.017.
3. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(7):763-771. doi: 10.1055/s-0040-1715456.
4. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest*. 2020;158(3):1143-1163. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559.
5. 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):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
6. Kosior DA, Undas A, Kopec G, Hryniewiecki T, Torbicki A, Muralek-Kubzdela T, et al. Guidance for anticoagulation management in venous thromboembolism during the coronavirus disease 2019 pandemic in Poland: an expert opinion of the Section on Pulmonary Circulation of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol*. 2020;78(6):642-646. doi: 10.33963/KP.15425.
7. Scholzberg M, Tang GH, Negri E, Rahhal H, Baumann L, Pompilio CE, et al. Coagulopathy of hospitalised COVID-19: A Pragmatic Randomised Controlled Trial of Therapeutic Anticoagulation versus Standard Care as a Rapid Response to the COVID-19 Pandemic (RAPID COVID COAG - RAPID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):202. doi: 10.1186/s13063-021-05076-0.
8. Marietta M, Vandelli P, Vicini R, Coluccio V, D' Aminico R. Randomised controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low Low-Molecular Weight Heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID-19 HD): a structured summary of a study protocol. *Trials*. 2020;21(1):574. doi: 10.1186/s13063-020-04475-z.
9. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. 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):1620-1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152.
10. Contreras AN, Robles-Landa LPA. Trombocitopenia inducida por heparina. *Medica Sur*. 2004;11(2):99-108.
11. Bailly J, Haupt L, Joubert J, Loebenberg P, Jacobson BF, Louw VJ, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: An update for the COVID-19 era. *S Afr Med*. 2021;111(9):841-848. doi: 10.7196/SAMJ.2021.v111i9.15909.
12. Seculini CE, Tabares AH. [Heparin-induced thrombocytopenia. New therapeutic options]. *Medicina (B Aires)*. 2016;76(4):230-4.
13. Wells GA, Shea B., O'Connell D., Peterson J., Welch V., Losos M., Tugwell P. La escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios no aleatorios en metanálisis. [(consultado el 05 de Feb de 2022)]. Dispo-



nible en línea: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

14. Daviet F, Guervilly C, Baldesi O, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Severe COVID-19. *Circulation*. 2020;142(19):1875-1877. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049015.

15. Warrior S, Behrens E, Gezer S, Venugopal P, Jain S.. Trombocitopenia inducida por heparina en pacientes con COVID-19. *Sangre Adv*. 2020; 136 (suplemento 1): 17-18. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134702>

16. Bidar F, Hékimian G, Martin-Toutain I, Lebreton G, Combes A, Frère C. Heparin-induced thrombocytopenia in COVID-19 patients with severe acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation: two case reports. *J Artif Organs*. 2021;24(2):277-281. doi: 10.1007/s10047-020-01203-x.

17. Lingamaneni P, Gonakoti S, Moturi K, Vohra I, Zia M. Heparin-Induced Thrombocytopenia in COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020;8:2324709620944091. doi: 10.1177/2324709620944091.18.

18. PretiPS, Russo M, Caneva L, Reduzzi M, Calabretta F, Spataro C, Grimaldi P, et al. Increased prevalence of heparin induced thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Thromb Res*. 2021; 203:33-35. doi: 10.1016/j.thromres.2021.04.016.

19. Madala S, Krzyzak M, Dehghani S. Is COVID-19 an Independent Risk Factor for Heparin-Induced Thrombocytopenia?. *Cureus*. 2021 Feb 18;13(2):e13425. doi: 10.7759/cureus.13425.20.

20. Sartori M, Cosmi B. Heparin-induced thrombocytopenia and COVID-19 *Hematol Rep*. 2021;13(1):8857. doi: 10.4081/hr.2021.8857.

21. Tran M, Sheth C, Bhandari R, Cameron SJ, Homacek D SARS-CoV-2 and pulmonary embolism: who stole the platelets?. *Thromb J*. 2020;18:16. doi: 10.1186/s12959-020-00229-8.

22. May JE, Siniard RC, Marques M The challenges of diagnosing heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(6):1066-1067. doi: 10.1002/rth2.12416.

23. Riker RR, May TL, Fraser GL, et al Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis in COVID-19 adult respiratory distress syndrome. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):936-941. doi: 10.1002/rth2.12390.

24. Delrue M, Siguret V, Neuwirth M, et al. Contrast between Prevalence of HIT Antibodies and Confirmed HIT in Hospitalized COVID-19 Patients: A Prospective Study with Clinical Implications. *Thromb Haemost*. 2021;121(7):971-975. doi: 10.1055/a-1333-4688.

25. Patell R, Khan AM, Bogue T, Merrill M, Koshy A, Bindal P, et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in Covid-19. *Am J Hematol*. 2020;10.1002/ajh.25935. doi: 10.1002/ajh.25935.

26. Brodard J, Kremer Hovinga JA, Fontana P, Studt JD, Gruel Y, Greinacher A. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J Thromb Haemost*. 2021;19(5):1294-1298. doi: 10.1111/jth.15262.

27. Peckham H, de Groot NM, Raine C, et al Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun*. 2020;11(1):6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6.

28. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Ik-Kyung J. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(10):1071-1082. doi: 10.1157/13111239

29. Martínez-Sánchez LM, Hernández-Martínez A, Roland-Tabares MD, Herrera-Almanza L, Villegas-Alzate JD, Álvarez-Hernández LF. Trombocitopenia inducida por heparina y sus alternativas de diagnóstico. *Med Int Méx*. 2020;36(1):59-67. doi: <https://doi.org/10.24245/mim.v36i1.2795>

30. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Treated with Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin. *N Engl J Med*. 1995;332:1330-1336. doi: 10.1056/NEJM199505183322003

31. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecularweight heparin or unfractionated heparin. *Chest*. 2007;132(4):1131-1139.

32. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica [Thrombotic Risk and Covid-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnostic and Therapeutic Approach]. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:55-64. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.033.

Apéndice A. Lista de verificación de PRISMA (Elementos del informe de revisión sistemática y protocolos de metanálisis), 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	2,3,4
INTRODUCCIÓN			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	4,5
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	5,6
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	N/A
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	6
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	6
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	6



Apéndice A. Lista de verificación de PRISMA (Elementos del informe de revisión sistemática y protocolos de metanálisis), 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	6
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	6
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	6
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	7
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	7
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	N/A
Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la pá- gina #
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	7
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	N/A

Apéndice A. Lista de verificación de PRISMA (Elementos del informe de revisión sistemática y protocolos de metanálisis), 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	7,13
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	7,8
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	22
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	N/A
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	N/A
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	22
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	N/A
DISCUSIÓN			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	10-12
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	12
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	12
FINANCIAMIENTO			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	N/A



Apéndice B. Estudios revisados de texto Completo excluidos.

Referencia	Razón por la que no cumplieron con los criterios de elegibilidad
1. Uaprasert <i>et al.</i> Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. <i>Blood Adv.</i> 2021;5(21):4521-4534.	Diferente estudio (Revisión sistemática)
2. Huang <i>et al.</i> Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis in a patient with Covid-19. <i>Thromb Res.</i> 2020; 196:11-14.	No hay inmunoensayos
3. Aly R <i>et al.</i> Case Report: Heparin-induced thrombocytopenia in a patient with COVID-19. <i>F1000Res.</i> 2020;9:704	No usan heparina
4. Wardhani LFK <i>et al.</i> Case Report: Heparin-induced thrombocytopenia during COVID-19 outbreak: the importance of scoring system in differentiating with sepsis-induced coagulopathy. <i>F1000Res.</i> 2021;10:469.	No hay inmunoensayos
5. Lozano <i>et al.</i> Incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with 2019 coronavirus disease. <i>Med Clin (Barc).</i> 2020;155(9):409-410.	No hay inmunoensayos
6. Zyani <i>et al.</i> A rare case of intracerebral hemorrhage complicating heparin-induced thrombocytopenia in a COVID-19 patient. <i>Ann Med Surg (Lond).</i> 2021; 72:103070.	No hay inmunoensayos
7. Pascreau <i>et al.</i> The high frequency of anti-PF4/heparin antibodies in patients with COVID-19 is neither related to heparin treatment or to an increased incidence of thrombosis. <i>Clin Chem Lab Med.</i> 2021;59(11):e405-e408.	Diferente estudio
8. Bailly <i>et al.</i> Heparin-induced thrombocytopenia: An update for the COVID-19 era. <i>S Afr Med J.</i> 2021;111(9):841-848.	Diferente estudio
9. Favalaro <i>et al.</i> The complicated relationships of heparin-induced thrombocytopenia and platelet factor 4 antibodies with COVID-19. <i>Int J Lab Hematol.</i> 2021;43(4):547-558.	Revisión narrativa
10. Julian <i>et al.</i> Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia: a rare manifestation of COVID-19. <i>BMJ Case Rep.</i> 2021;14(5):e243315.	No usan heparina
11. Brodard <i>et al.</i> COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. <i>J Thromb Haemost.</i> 2021;19(5):1294-1298.	Objetivo diferente
12. Nazy <i>et al.</i> Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. <i>J Thromb Haemost.</i> 2021;19(5):1342-1347	No hay información de los pacientes
13. Santi <i>et al.</i> The rationale for the use of unfractionated heparin (UFH) in the treatment of thromboembolic events (TE) in patients infected with COVID-19. <i>Blood Transfus.</i> 2020;18(SUPPL 4):S484-S485	No está disponible
14. Mei <i>et al.</i> Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19. <i>J Hematol Oncol.</i> 2020;13(1):161.	Diferente estudio