

REPORTE BREVE N° 27

Versión 02

ANTICOAGULANCION PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Última actualización: 20 de mayo del 2020



REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

ACTUALIZACIÓN AL 20 DE MAYO DE 2020.

Desde la última actualización del presente reporte breve realizado el 28 de abril hasta el momento actual (20 de mayo de 2020), se sigue difundiendo información en medios internacionales acerca de nuevos resultados de investigaciones sobre el uso de anticoagulantes parenterales en pacientes con COVID-19. En tal sentido, como parte de los reportes breves que viene publicando el IETSI es necesario actualizar y revisar la evidencia disponible del uso de anticoagulantes parenterales, como las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), en pacientes con COVID-19, sea como tratamiento o profilaxis en cualquier contexto clínico de la enfermedad (ambulatorio, hospitalario y/o la UCI).

MÉTODOS.

Se realizó una búsqueda bibliográfica rápida de la literatura en relación a la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante en el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19. En detalle, se llevó a cabo una búsqueda sistemática en MEDLINE a través de PubMed, en Cochrane Library y en repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de instituciones líderes en salud e investigación, sociedad de especialistas internacionales, entre otras. Además, en las páginas www.clinicaltrials.gov, <http://apps.who.int/trialsearch> y Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn>) se buscaron ensayos clínicos en desarrollo relacionados al tema. Para finalizar, se revisó las referencias bibliográficas de los estudios previamente seleccionados con la finalidad de encontrar mayor evidencia.

RESULTADOS.

Se identificaron 05 nuevos documentos en el tema del uso de anticoagulantes parenterales en el tratamiento o profilaxis de pacientes con COVID-19, los cuales se describen a continuación.

Estudios observacionales sobre anticoagulantes en COVID-19.

Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome (Zhang, Li et al. 2020)

El objetivo de este estudio observacional retrospectivo, publicado en versión pre-impresión el 18 de mayo de 2020, fue investigar la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes hospitalizados con COVID-19, para evaluar su prevalencia, factores de riesgo, pronóstico y posibles estrategias de tromboprofilaxis.

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Se estudiaron un total de 143 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 del 29 de enero al 29 de febrero de 2020 en el Hospital Union - West Branch en Wuhan, China, uno de los principales hospitales de derivación y tratamiento designados para pacientes adultos severamente enfermos (≥ 18 años de edad) con COVID-19. Los sujetos elegibles incluyeron aquellos que todavía estaban bajo atención hospitalaria durante más de 3 días, pacientes que fueron dados de alta del hospital después del tratamiento y pacientes fallecidos.

La severidad de la enfermedad de COVID-19 se definió de acuerdo con la Guía de gestión china para COVID-19 (versión 6.0) de la siguiente manera: (1) General: fiebre y síntomas respiratorios, con evidencia de neumonía en imágenes radiológicas; (2) Severo: pacientes con cualquiera de los siguientes síntomas y signos: dificultad respiratoria con frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min; $SpO_2 \leq 93\%$ en reposo; y $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); (3) Crítico: pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock y/u otra falla orgánica que requiere ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Se obtuvieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio, y se hicieron comparaciones entre TVP y grupos no TVP. La TVP fue diagnosticada mediante ultrasonido venoso de las extremidades inferiores. Se utilizaron las escalas Padua (rango 0 a 20) y CURB-65 (rango 0 a 5) para predecir el riesgo potencial de TEV y mortalidad, respectivamente. Los resultados clínicos se monitorearon hasta el 24 de marzo de 2020, la fecha final de seguimiento.

Resultados

De los 143 pacientes hospitalizados con COVID-19 (edad 63 ± 14 años; 74 [51.7%] hombres), 66 pacientes desarrollaron TVP de extremidades inferiores (46.1%, incluidos 23 [34.8%] con TVP proximal y 43 [65.2%] con TVP distal). En comparación con los pacientes que no tenían TVP, los pacientes con TVP eran mayores y tenían un índice de oxigenación más bajo, una mayor tasa de lesión cardíaca y peor pronóstico, incluyendo una mayor proporción de muertes (23 [34.8%] vs 9 [11.7%], $p=0.001$) y una disminución de la proporción de pacientes dados de alta (32 [48.5%] vs 60 [77.9%], $p<0.001$). Quince (10.5%) pacientes fueron ingresados en la UCI, 92 (64.3%) fueron dados de alta y 32 (22.4%) pacientes fallecieron.

De los 143 pacientes, 141 (98.6%) recibieron terapia antiviral; 11 (7.7%) recibieron inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o terapia bloqueadora del receptor de angiotensina; 53 (37.1%) pacientes recibieron profilaxis de tromboembolismo venoso (TEV) con HBPM; y 59 (41.3%) pacientes recibieron tratamiento con HBPM después de estudios positivos de ultrasonido para TVP.

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

El análisis multivariante mostró una asociación entre el puntaje CURB-65 3-5 (OR=6.122, p=0.031), el puntaje de predicción de Padua ≥ 4 (OR=4.016, p=0.04) y el dímero D >1.0 ($\mu\text{g/ml}$) (OR=5.818, p<0.014) y la TVP, respectivamente. En el subgrupo de pacientes con una puntuación de predicción de Padua ≥ 4 y cuyas estudios de ultrasonido se realizaron >72 horas después del ingreso (estudios tardíos), la TVP estuvo presente en 18 (34.0%) del subgrupo que recibió profilaxis de TEV vs 35 (63.3%) en el grupo sin profilaxis (p=0.010).

De esta manera, los autores concluyeron que en los pacientes hospitalizados con COVID-19 la prevalencia de TVP es alta y se asocia con resultados adversos. Además, mencionaron que la profilaxis de TEV puede ser protectora en pacientes con una puntuación de protección de Padua ≥ 4 después del ingreso. Al respecto, debemos mencionar que los resultados de este estudio son meramente exploratorios considerando que no se realizó bajo un contexto controlado, por lo tanto, diversos factores de confusión podrían estar explicando los hallazgos reportados. Por ejemplo, es posible que los pacientes que recibieron profilaxis con HBPM hayan tenido mayores criterios de severidad que los pacientes que no lo recibieron, lo que podría explicar la mayor presencia de TVP en estos pacientes. Esto es especialmente importante considerando que la selección de pacientes a recibir la profilaxis fue a criterio del clínico. Otras limitaciones metodológicas importantes son el uso de información incompleta y las múltiples comparaciones realizadas en el estudio, lo que podría llevar a encontrar resultados espurios por mero azar. En consecuencia, se requieren ECA bien diseñados que evalúen el efecto de la profilaxis con HBPM para prevenir desenlaces clínicamente relevantes en pacientes con COVID-19 como admisión en UCI o mortalidad.

Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment (Liu, Xuan et al. 2020)

Como parte de la revisión se halló, en la página medRxiv, la pre-impresión, de fecha 28 de abril de 2020, de un estudio observacional retrospectivo que tuvo como objetivo investigar las características clínicas de COVID-19 y descubrir los posibles factores de riesgo de enfermedad severa para reducir la tasa de mortalidad general de COVID-19.

Sesenta y un pacientes con COVID-19 confirmado en estado crítico fueron ingresados en el Hospital Wuhan Huoshengshan en Wuhan, China, un hospital establecido para pacientes severos y críticos con COVID-19, del 8 de febrero al 18 de marzo. Todos los pacientes habían permanecido en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por más de tres días y tuvieron al menos tres datos de recuento de plaquetas detectados consecutivamente. Otros 93 pacientes con COVID-19 severo que nunca se habían quedado en la UCI fueron seleccionados aleatoriamente del hospital (pacientes no UCI).

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

El diagnóstico de COVID-19 se realizó de acuerdo con la Guía Clínica China para COVID-19 mediante PCR de transcripción inversa en tiempo real. Se analizaron y compararon los registros médicos, incluidos los datos demográficos, los recuentos de plaquetas, los tratamientos relacionados con la heparina, las pruebas de laboratorio relacionadas con la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y los resultados fatales de los pacientes con COVID-19. Los resultados clínicos se registraron hasta el 03 de abril de 2020.

Resultados

Se observó trombocitopenia severa ($PLT \leq 50 \times 10^9/L$) en el 1.1% de los pacientes no UCI (1/93), mientras que ocurrió en el 41% de los pacientes UCI (25/61), de los cuales el 76% (19/25) tuvo una disminución de plaquetas $> 50\%$ en comparación con el valor basal y el 96% fueron no sobrevivientes de la UCI (24/25).

Del total de pacientes UCI ($n=61$), 16 recibieron terapia continua de reemplazo renal (CRRT). De estos, todos recibieron HBPM. Se observó que el 81.3% de los pacientes con TRRC (13/16) manifestó trombocitopenia severa y que el 93.8% (15/16) tuvo un desenlace fatal. Además, de los 45 pacientes UCI que no recibieron CRRT, 27 recibieron HBPM. Se observó que un porcentaje más alto pero no estadísticamente significativo ($p=0.09$) de estos pacientes tenía trombocitopenia severa en comparación con los pacientes que no recibieron HBPM (37.0%, 10/27 frente a 11.1%, 2/18). También se observó una tasa de supervivencia más baja en los pacientes expuestos a heparina en comparación con los pacientes sin exposición a heparina (25.9%, 7/27 frente a 38.9%, 7/18).

Con respecto a los pacientes no UCI ($n=93$), se observó trombocitopenia severa solo en uno de los 63 pacientes que recibieron heparina, mientras que no se observó trombocitopenia severa en los pacientes que no recibieron heparina (0/30). En ese punto es importante mencionar que los autores describieron que los pacientes no UCI recibieron dosis más bajas de HBPM en comparación con los pacientes UCI.

Además, se detectaron niveles altos de anticuerpos anti-heparina-PF4, un marcador de HIT, en los sueros disponibles de 14 pacientes UCI (los sueros de todos los pacientes de UCI no siempre estuvieron disponibles debido a la muerte o el alta) (media 14.25 ng/ml), pero no en pacientes no UCI (media 3.3 ng/ml) ($p<0.001$). También se detectaron niveles altos de anticuerpos HIT en pacientes sin tratamiento previo con heparina, por lo que los autores sugieren que puede producirse HIT espontánea en COVID-19.

De este modo, los autores del estudio concluyen que los anticuerpos anti-heparina-PF4 se inducen en los pacientes críticos con COVID-19 y que esto resulta en una disminución progresiva de las plaquetas. Además, señalan que la exposición a una dosis

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

alta de heparina en los pacientes críticos con COVID-19 podría desencadenar una trombocitopenia severa adicional con un desenlace fatal.

Sin embargo, debemos notar que los hallazgos reportados por los autores, al ser de naturaleza observacional, no demuestran que los efectos reportados sean consecuencia directa del uso de HBPM en los pacientes críticos con COVID-19. Esto porque las características de los pacientes que recibieron HBPM y los que no pudieron haber diferido en un inicio, considerando que la selección fue a criterio del clínico. En otras palabras, los pacientes que recibieron HBPM pudieron haber tenido mayores criterios de severidad que los pacientes que no lo recibieron, lo que podría explicar la mayor trombocitopenia severa y mortalidad en estos pacientes. Además, existen otras limitaciones, como la falta de información sobre terapias concomitantes, tiempo de tratamiento con heparinas y las dosis utilizadas, que limitan la interpretación de los hallazgos. En ese sentido, los resultados de este estudio solo son exploratorios y requieren de ECA con diseños adecuados para determinar si realmente la exposición a heparinas es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.

Guías de Práctica Clínica o Consensos de Expertos

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (National Institutes of Health 2020)

Los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés), parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, realizaron esta guía de práctica clínica (GPC) para informar a los médicos sobre cómo cuidar a los pacientes con COVID-19. Las recomendaciones se basan en evidencia científica y opinión de expertos. Cada recomendación incluye dos clasificaciones: Fuerza de la recomendación: A = Fuerte; B = moderado; C = opcional; Calidad de la evidencia que respalda la recomendación: I = Uno o más ensayos aleatorios con resultados clínicos y / o puntos finales de laboratorio validados; II = Uno o más ensayos bien aleatorizados, no aleatorios o estudios de cohortes observacionales; III = Opinión de expertos. La última actualización de realizó el 12 de Mayo de 2020.

En la sección de Terapia antitrombótica en pacientes con COVID-19, los autores realizan las siguientes recomendaciones:

Profilaxis y detección de tromboembolismo venoso:

- Para pacientes no hospitalizados con COVID-19, los anticoagulantes y la terapia antiplaquetaria no deben iniciarse para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) o la trombosis arterial a menos que haya otras indicaciones (AIII).
- Los adultos hospitalizados con COVID-19 deben recibir profilaxis de TEV según el estándar de atención para otros adultos hospitalizados (AIII). Aunque los datos

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

que respaldan esta recomendación son limitados, un estudio retrospectivo mostró una mortalidad reducida en pacientes que recibieron anticoagulación profiláctica, particularmente si el paciente tenía un puntaje de coagulopatía inducida por sepsis ≥ 4 (Tang et al. 2020).

- La incidencia informada de TEV en pacientes hospitalizados con COVID-19 varía. Actualmente no hay datos suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de trombolíticos o el aumento de las dosis de anticoagulantes para la profilaxis de TEV en pacientes hospitalizados con COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico (BIII)

Tratamiento:

- Los pacientes con COVID-19 que experimentan un evento tromboembólico incidente o que son altamente sospechosos de tener enfermedad tromboembólica en un momento en que no es posible obtener imágenes deben ser tratados con dosis terapéuticas de terapia anticoagulante según el estándar de atención para pacientes sin COVID-19 (AIII).
- Los pacientes con COVID-19 que requieren oxigenación por membrana extracorpórea o terapia de reemplazo renal continuo o que tienen trombosis de catéteres o filtros extracorpóreos deben ser tratados con terapia antitrombótica según los protocolos institucionales estándar para aquellos sin COVID-19 (AIII).

Selección de medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios:

- Cada vez que se utiliza la terapia anticoagulante o antiplaquetaria, se deben considerar las posibles interacciones farmacológicas con otros fármacos concomitantes (AIII).
- La heparina de bajo peso molecular o la heparina no fraccionada pueden preferirse en pacientes hospitalizados, en estado crítico debido a su vida media más corta, su capacidad para administrarse por vía intravenosa o subcutánea, y menos interacciones farmacológicas en comparación con los anticoagulantes orales (AIII).

De este modo, esta guía del NIH recomienda la terapia anticoagulante con dosis profilácticas para prevenir el TEV en pacientes hospitalizados con COVID-19 y la terapia anticoagulante con dosis terapéuticas en pacientes hospitalizados con COVID-19 con eventos tromboembólicos incidentes. Cabe resaltar, que todas las recomendaciones antes de descritas se basaron en la opinión de expertos, considerando la escasez de datos prospectivos que demuestren la eficacia del uso de la terapia anticoagulante en pacientes con COVID-19. En la guía se hace énfasis en que se están desarrollando ECA para evaluar los riesgos y beneficios de la anticoagulación en pacientes con COVID-19 (los cuales se describen en la sección de Estudios clínicos en progreso).

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 (Thachil, Jecko et al. 2020)

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, por sus siglas en inglés) publicó un documento de orientación el 25 de marzo de 2020, para proporcionar un "algoritmo simple y fácil de seguir para el manejo de la coagulopatía COVID-19".

En la sección de manejo de la coagulopatía COVID-19, los autores realizan la siguiente recomendación:

- Profilaxis de TEV: todos los pacientes (incluidos los no críticos) que requieren ingreso hospitalario por infección por COVID-19 deben recibir dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM), a menos que tengan contraindicaciones (sangrado activo y recuento de plaquetas $<25 \times 10^9/L$), para (a) inhibir la generación de trombina que puede tener un beneficio en la reducción de la mortalidad, y (b) proteger del tromboembolismo venoso.

Los autores sustentan esta recomendación en el estudio de Tang et al. (Tang et al. 2020). Se describe que el estudio incluyó a 449 pacientes con COVID-19 severo, de los cuales 99 recibieron heparina (principalmente con HBPM) a dosis profilácticas. Aunque no se observaron diferencias en la mortalidad a los 28 días en los que recibieron heparina en comparación con los que no, al aplicarse una puntuación SIC ≥ 4 , la terapia anticoagulante con HBPM pareció asociarse con un mejor pronóstico en relación con la mortalidad (40.0% versus 64.2%, $p=0.029$). Se observó un beneficio similar en aquellos con dímero-D seis veces el límite superior de la normalidad (32.8% versus 52.4%, $p=0.017$). Los autores también refieren que la HBPM ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias que pueden ser un beneficio adicional en la infección por COVID donde las citocinas proinflamatorias están notablemente elevadas.

De este modo, este documento de orientación elaborado por la ISTH recomienda el uso de dosis profilácticas de HBPM para prevenir el TEV en pacientes hospitalizados con COVID-19. Sin embargo, dado que la recomendación se basa en un solo estudio de baja calidad metodológica, el beneficio atribuido a la profilaxis de TEV es aún incierto y está sujeto a la nueva evidencia que surja de los ECA en curso.

Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en caso de sospecha de COVID-19. Orientaciones provisionales 13 de marzo de 2020 (Organización Mundial de la Salud 2020)

Esta guía interina realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ofrece orientaciones provisionales sobre el tratamiento de apoyo rápido, efectivo y seguro que debe administrarse a los pacientes con COVID-19 sospechosa o confirmada. Los pacientes críticos se definieron como aquellos que presentan síndrome de dificultad respiratoria aguda o septicemia con disfunción orgánica aguda.

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

En la sección de Manejo de cuadros críticos en pacientes con COVID-19, se hace una lista de intervenciones para prevenir las complicaciones asociadas a los cuadros críticos, entre la que destaca la siguiente:

- Para reducir la incidencia de tromboembolia venosa, la intervención a seguir es aplicar profilaxis farmacológica (por ejemplo, 5000 unidades de heparina [preferentemente de bajo peso molecular] por vía subcutánea, dos veces al día) en los adultos y los adolescentes que no presenten contraindicaciones. Si existen contraindicaciones, usar un dispositivo mecánico para la profilaxis antitrombótica, como un dispositivo de compresión neumática intermitente.

En el documento no se citan estudios que sustenten dicha recomendación.

De este modo, la OMS recomienda el uso de profilaxis con heparina, preferentemente HBPM, para prevenir la TEV en pacientes críticos con COVID-19, basado en opinión de expertos.

Estudios clínicos en progreso

Ensayos clínicos registrados.

En la página web clinicaltrials.gov se identificaron cinco (05) estudios y en la página web de Chinese Clinical Trial Registry un (01) estudio (Chinese Clinical Trial Register 2020) que tienen como objetivo general evaluar el tratamiento anticoagulante en pacientes con COVID-19. A continuación se presenta una tabla con las características de dichos estudios.

Tabla N° 1: Estudios clínicos en progreso, registrados.

Nº	Código de Registro	Estado	Población	Diseño de estudio	Intervención	Autor	País	Fecha de registro
1	ChiCTR2000030946	Reclutando	Adultos hospitalizados COVID-19 (n=120)	Fase 4	HBPM vs anticoagulación preventiva mecánica	Liu C; et al.	China	19 de marzo de 2020
2	NCT04377997	No reclutando	Adultos hospitalizados COVID-19 (n=300)	Fase 2	Enoxaparina dosis altas vs estándar	Albaghdadi M; et al.	EEUU	7 de mayo de 2020
3	NCT04394377	No reclutando	Adultos hospitalizados COVID-19 (n=600)	Fase 4	Rivaroxaban seguido de Enoxaparina/HNF vs cuidados estándar	Lopes R; et al.	Brasil	19 de mayo de 2020

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

4	NCT04366960	Reclutando	Adultos hospitalizados COVID-19 (n=2712)	Fase 3	Enoxaparina dosis altas vs profilácticas	Morici N; et al.	Italia	29 de abril de 2020
5	NCT04373707	Reclutando	Adultos hospitalizados COVID-19 (n=602)	Fase 4	Enoxaparina dosis profilácticas bajas vs ajustadas al peso	Bernard Y; et al.	Francia	4 de mayo de 2020
6	NCT04372589	No reclutando	Adultos hospitalizados COVID-19 (n=3000)	No aplicable	HBPM o HNF vs dosis profilácticas	Zarychanski R; et al.	Canadá	4 de mayo de 2020

HBPM = heparinas de bajo peso molecular; HNF= heparina no fraccionada

Los ECA en curso estarían realizándose utilizando anticoagulantes como enoxaparina sódica y rivaroxaban en pacientes con COVID-19.

- *A Randomized, Open-Label Trial of Therapeutic Anticoagulation in COVID-19 Patients With an Elevated D-Dimer. NCT04377997.* Se propone realizar un ECA, de etiqueta abierta, de anticoagulación terapéutica en pacientes con COVID-19 con un dímero D elevado para evaluar la eficacia y la seguridad.
- *Randomized Clinical Trial to Evaluate a Routine Full Anticoagulation Strategy in Patients With Coronavirus (COVID-19) - COALIZAO ACTION Trial. NCT04394377.* ECA pragmático, de etiqueta abierta, de pacientes ingresados en el hospital con infección confirmada por COVID-19 y dímero D elevado. El Grupo 1 se someterá a una estrategia de anticoagulación completa de rutina (oral o parenteral cuando sea necesario); y el grupo 2 recibirá atención habitual con anticoagulación profiláctica.
- *Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Hospitalized COVID-19 Patients: Comparison of 40 mg o.d. Versus 40 mg b.i.d. A Randomized Clinical Trial. NCT04366960.* El propósito de ECA de etiqueta abierta es determinar si una dosis más alta de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 40 mg b.i.d.) es superior a la dosis de profilaxis estándar (enoxaparina 40 mg o.d.) para reducir los eventos tromboembólicos en pacientes con COVID-19.
- *Effectiveness of Weight-adjusted Prophylactic Low Molecular Weight Heparin Doses Compared With Lower Fixed Prophylactic Doses to Prevent Venous Thromboembolism in COVID-2019. The Multicenter Randomized Controlled Open-label Trial COVI-DOSE. NCT04373707.* Este ECA multicéntrico de etiqueta abierta aleatorizará a adultos hospitalizados con infección por COVID-

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

19 a dosis profilácticas ajustadas al peso versus dosis profiláctica más baja de HBPM.

- *Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19. NCT04372589.* El propósito del ECA de etiqueta abierta es evaluar la eficacia de la dosis terapéutica de heparina parenteral versus la atención habitual en pacientes hospitalizados con COVID-19 (por ejemplo, reducción de la intubación, mortalidad).

ANALISIS.

En la actualización del reporte rápido sobre el uso de anticoagulantes parenterales se identificaron dos estudios observacionales adicionales:

- El estudio de *Zhang et al.* (pre-publicado) (n=143) reportó una menor ocurrencia de TVP en los pacientes con COVID-19 severo que recibieron profilaxis con HBPM en comparación con los que no recibieron profilaxis, en el subgrupo de pacientes con una puntuación de predicción de Padua ≥ 4 (escala utilizada para medir el riesgo potencial de TEV). Debido a ello concluyen que la profilaxis de TEV puede ser protectora en pacientes con una puntuación de protección de Padua ≥ 4 después del ingreso.
- El estudio de *Liu et al.* (pre-publicado) (n=61) reportó una mayor trombocitopenia severa y mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 tratados con dosis altas de HBPM en comparación con aquellos que no recibieron HBPM. En ese sentido, sugieren que la exposición a una dosis alta de heparina en los pacientes críticos con COVID-19 podría desencadenar un desenlace fatal.

Sin embargo, ambos estudios presentan importantes limitaciones metodológicas, principalmente por su naturaleza observacional y retrospectiva. Entre ellas se encuentran los sesgos de selección, ya que la decisión del uso de anticoagulantes se dio a criterio del clínico. En ese sentido, es posible que las características de los pacientes que recibieron tratamiento hayan diferido a las características de aquellos que no, lo que podría influenciando sobre los resultados observados. Otras posibles fuentes de confusión fueron el uso de terapias concomitantes, y la variabilidad en los regímenes de anticoagulantes utilizados. Además, el uso de información incompleta y las múltiples comparaciones pudo haber ocasionado el reporte de hallazgos significativos por el azar. Por estas razones, los datos de ambos estudios no son suficientes para influir en el estándar de atención de COVID-19, lo que enfatiza aún más la necesidad de ensayos

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

prospectivos para definir los riesgos y beneficios potenciales de la anticoagulación terapéutica en pacientes con COVID-19.

Adicionalmente, se revisaron recomendaciones de guías clínicas o consensos de expertos sobre el uso de anticoagulantes parenterales en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Entre las entidades líderes en salud e investigación o sociedad de especialistas internacionales, se encuentran los Institutos Nacionales de Salud (NIH), la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), y la Organización Mundial de la Salud (OMS). En líneas generales, la mayoría de guías clínicas o consensos de expertos recomiendan el uso de dosis profilácticas de HBPM para prevenir la TEV en pacientes hospitalizados con COVID-19 (severos o críticos), basado en la opinión de expertos y/o el estudio de *Tang et al.*

Específicamente, la guía de la NIH recomienda la terapia anticoagulante con dosis profilácticas para prevenir el TEV en pacientes hospitalizados con COVID-19 y la terapia anticoagulante con dosis terapéuticas en pacientes hospitalizados con COVID-19 con evento o riesgo tromboembólico. La ISTH recomienda el uso de dosis profilácticas de HBPM para prevenir el TEV en pacientes hospitalizados con COVID-19. La OMS recomienda el uso de profilaxis con HBPM para prevenir la TEV en pacientes críticos con COVID-19.

CONCLUSIÓN.

La evidencia en torno al uso de anticoagulantes parenterales en pacientes con COVID-19 proviene únicamente de estudios observacionales con importantes limitaciones como el carecer de detalles sobre las características de los pacientes, indicaciones para el inicio del anticoagulante y descripciones sobre otras terapias recibidas, lo que puede haber influenciado en los resultados de mortalidad y de eventos tromboembólicos reportados. Un estudio observacional favoreció el uso de dosis profilácticas de HBPM en comparación al no uso en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo con puntuación de Padua ≥ 4 , en términos de TEV. Mientras que otro estudio reportó resultados desfavorables para el uso de dosis altas de HBPM en comparación al no uso en pacientes críticos con COVID-19 en la UCI, en términos de trombocitopenia severa y mortalidad.

En ese sentido, la evidencia disponible hasta el momento es de baja calidad y meramente exploratoria, por lo que los resultados de los ECA bien diseñados en curso son necesarios para demostrar la eficacia y seguridad del uso de dosis profilácticas y terapéuticas de los anticoagulantes parenterales en pacientes COVID-19 en el contexto ambulatorio, hospitalario y de la UCI. Sin embargo, al momento instituciones

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

internacionales de influencia global en salud han generados guías de práctica clínica y consensos que recomiendan el uso de dosis profilácticas de HBPM para prevenir la TEV en pacientes hospitalizados con COVID-19 (severos o críticos)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- Liu, Xuan, Zhang, Xiaopeng, Xiao, Yongjiu, Gao, Ting, Wang, Guangfei, Wang, Zhongyi, Zhang, Zhang, et al. 2020. «Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment». *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076851>.
- National Institutes of Health. 2020. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines». <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- Organización Mundial de la Salud. 2020. «Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave (IRAG) en caso de sospecha de COVID-19. Orientaciones provisionales 13 de marzo de 2020.» <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331660/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Tang, Ning, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, y Ziyong Sun. 2020. «Anticoagulant Treatment Is Associated with Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients with Coagulopathy». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (5): 1094-99. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
- Thachil, Jecko, Tang, Ning, Gando, Satoshi, Falanga, Anna, Cattaneo, Marco, Levi, Marcel, Clark, Cary, y Iba, Toshiaki. 2020. «ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (5): 1023-26. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
- Zhang, Li, Feng, Xiaokai, Zhang, Danqing, Jiang, Chunguo, Mei, Heng, Wang, Jing, Zhang, Cuihong, et al. 2020. «Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan , China: Prevalence , Risk Factors , and Outcome». *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>.

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Publicación del 28 de abril 2020

INTRODUCCIÓN.

A partir de la hipótesis de la relación COVID-19 y síndrome de coagulopatía intravascular diseminada (CID) (Li, Lu, y Zhang 2020) además de la relación bidireccional entre trombosis e inflamación (Gaertner y Massberg 2016), algunos especialistas han recomendado el uso inicial o profiláctico de anticoagulantes en el contexto de COVID-19. Las experiencias clínicas de algunos especialistas en el tratamiento de COVID-19 describen variaciones laboratoriales tales como elevación de los valores de dímero-D, prolongación del tiempo de protrombina, reducción del número de plaquetas e incremento de productos de degradación de fibrina, lo que indicaría a un estado de hipercoagulación y por ende, a un mal pronóstico (Lin et al. 2020). Asimismo, algunos autores han evidenciado la presencia de pequeños trombos en la microvasculatura pulmonar en un grupo de pacientes fallecidos lo que podría explicar en parte, la hipoxemia (Lin et al. 2020). Sin embargo, se desconoce los mecanismos mediante los cuales SARS-CoV-2 induciría a problemas de coagulación.

Una de las hipótesis es que SARS-CoV-2 atacaría directamente a las células endoteliales vasculares, esto conllevaría a una sobre-expresión de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2 por sus siglas en inglés). Esto último es clave ya que como se conoce, ello puede desencadenar un síndrome de CID y sepsis (Hamming et al. 2004). Por otro lado, también se piensa que la “tormenta de citoquinas” generada por SARS-CoV-2 activaría la cascada de coagulación (Jose y Manuel 2020), lo que llevaría consecuentemente a un mayor riesgo de muerte. Así también, algunos autores señalan que los mecanismos inmunológicos a nivel alveolar y la inflamación pulmonar intersticial en los pacientes con COVID-19 conllevaría a un síndrome de activación de macrófagos (MAS, por sus siglas en inglés) que daría lugar a una inmunotrombosis y con ello, aumentar el riesgo de CID (McGonagle et al. 2020).

Adicionalmente a ello, existe la hipótesis que las heparinas, principalmente las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), aparte de su efecto anticoagulante, se unirían a los receptores ACE2 de las células evitando el ingreso de SARS-CoV-2 y que además, estos productos farmacéuticos, podrían tener actividad anti-inflamatoria al disminuir la liberación de la interleucina-6 (IL-6), contribuyendo así a prevenir el síndrome de “tormenta de citoquinas” (Lin et al. 2020; Wang et al. 2000; Qian et al. 2014; Liu et al. 2019). También existe la hipótesis que las HBPM podrían bloquear a la trombina amortiguando de esta forma la respuesta inflamatoria y por ende, reduciendo el daño en el endotelio (Thachil 2020). Es importante mencionar que, se tiene conocimiento que los niveles elevados de dímero-D, es decir, por encima de 1 ug/mL en pacientes con diagnóstico de COVID-19 están relacionados a mayor mortalidad (Zhou et al. 2020), por lo que se requiere revisar la evidencia científica disponible sobre la terapia anticoagulante en general en el contexto de COVID-19.

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

MÉTODOS.

Se realizó una búsqueda bibliográfica rápida de la literatura en relación a la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante en el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19. En detalle, se llevó a cabo una búsqueda sistemática en MEDLINE a través de PubMed, en Cochrane Library y en repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de instituciones líderes en salud e investigación, sociedad de especialistas internacionales, entre otras. Además, en las páginas www.clinicaltrials.gov, <http://apps.who.int/trialsearch> y Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn>) se buscaron ensayos clínicos en desarrollo relacionados al tema. Para finalizar, se revisó las referencias bibliográficas de los estudios previamente seleccionados con la finalidad de encontrar mayor evidencia.

RESULTADOS.

Estudios observacionales sobre anticoagulantes en COVID-19.

Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy (Tang et al. 2020)

Este documento fue publicado el 24 de marzo del 2020. Se trata de un estudio observacional retrospectivo cuyo objetivo fue validar la utilidad de la puntuación SIC (coagulopatía inducida por sepsis – SIC por sus siglas en inglés) y otros parámetros de anticoagulación para definir los pacientes que podrían beneficiarse de la anticoagulación.

Con respecto a la metodología, se evaluaron a pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 (mediante detección de ARN del SARS-CoV-2), severo, que fueron admitidos en el hospital de Tongji, Wuhan, China. Cabe resaltar que, los autores describen que la severidad de COVID-19 fue definida según lo establecido por la Comisión Nacional de Salud de China, es decir, la presencia de alguno de estos parámetros: frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno $\leq 93\%$ en reposo, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg.

Los autores excluyeron a pacientes que padecían de diátesis hemorrágica, con estancia hospitalaria menor a 7 días y aquellos con falta de información sobre parámetros hematológicos. Con respecto a los marcadores hematológicos de laboratorio, se

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

evaluaron los valores de dímero-D y aquellos de utilidad para la puntuación SIC, es decir: tiempo de protrombina, conteo de plaquetas y evaluación de la falla orgánica secuencial (SOFA por sus siglas en inglés). Los datos fueron recolectados a partir de las historias clínicas electrónicas.

El grupo de tratamiento fue definido como “haber recibido heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) por ≥ 7 días”, esto debido a que este tratamiento es el más frecuente para pacientes diagnosticados con COVID-19 en ese hospital, según lo informado por los autores.

Resultados.

En total, se enrolaron a 449 pacientes con COVID-19 severo, la edad media al inicio de enfermedad fue 65.1 años. Un dato relevante fue que la mayoría de pacientes tuvieron antecedentes de más de una enfermedad crónica. En relación al tratamiento, el 22% (n=99) recibió tratamiento anticoagulante por ≥ 7 días, de este grupo, a 94 se les administró HPBM (40 a 60 mg de enoxaparina c/24 h) y el resto HNF a dosis 10 000 a 15 000 U/ 24 horas. Adicionalmente, los pacientes recibieron concomitantemente productos antivirales y terapias de soporte.

Los autores calcularon la mortalidad a 28 días en el grupo que no se les administró ningún tipo de heparina (n=350) y los que no recibieron este tratamiento no encontrando diferencia significativa (30.3% vs 29,7%, $p > 0,05$, no estadísticamente significativo). Siendo el objetivo principal del estudio evaluar los parámetros de anticoagulación para definir los pacientes que podrían beneficiarse, los autores encontraron que dímero-D, tiempo de protrombina y edad estuvieron correlacionadas a la mortalidad a 28 días. De acuerdo a ello, estratificaron a los pacientes según la puntuación SIC y el resultado del dímero-D, encontrando que en los pacientes con puntuación SIC ≥ 4 (n=97), la mortalidad a 28 días fue menor en los pacientes anticoagulados, en comparación con los pacientes que no se les brindó anticoagulación (40,0% vs 64,2%, $P = 0,029$). La misma dirección del resultado se observó para el incremento del dímero-D, es decir, cuando el dímero-D excedía 3.0 $\mu\text{g/mL}$ (6 veces el límite superior de la normalidad, seis LSN) (n=161), se encontró una reducción aproximada del 20% en la mortalidad en el grupo que recibió tratamiento con heparina (32.8% vs 52.4%, $p < 0,05$).

En base a los resultados de este estudio, los autores concluyen que el tratamiento anticoagulante, especialmente el uso de HBPM beneficiaría a los pacientes a los pacientes con COVID-19 severo; siempre y cuando cumplan los criterios de SIC ≥ 4 y dímero-D $> 3 \mu\text{g/mL}$. No obstante, es importante mencionar que este estudio tiene limitaciones metodológicas que se deben tener en cuenta al momento de interpretar sus resultados, entre ellas, la naturaleza retrospectiva, un posible sesgo de selección relacionado a la indicación del tratamiento anticoagulante (síntomas específicos o antecedentes médicos), la existencia de factores confusores (no se controló el efecto de otros tratamientos concomitantes, no se evaluó interacciones farmacológicas, entre otros) y la hiperselección de subgrupos muy particulares de pacientes cuando se

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

realizaron los análisis estratificados en base a criterios meramente estadísticos. Además, debido a la insuficiencia de recursos médicos en la etapa inicial del brote de COVID-19 en Wuhan, China, la gravedad y la mortalidad de los pacientes incluidos podrían no ser representativas. Así, es de rigor que estos resultados sean contrastados con los resultados de futuros ensayos clínicos aleatorizados.

The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study (Chen et al. 2020)¹

Como parte de la revisión se halló, en la página medRxiv, la pre-impresión, de fecha 15 de abril del 2020, de un estudio observacional retrospectivo que tuvo como objetivo evaluar el efecto de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la progresión de COVID-19 a partir de la información de historias clínicas.

Con respecto a la metodología, los autores incluyeron 42 pacientes infectados que fueron atendidos entre el 01 de febrero del 2020 hasta el 15 de marzo del mismo año en el Hospital Unión de la escuela de medicina Tongji de la Universidad de Ciencia y Tecnología en Wuhan, China. Los criterios de inclusión fueron:

- Diagnóstico de COVID-19 de acuerdo al Nuevo Programa de Diagnósticos por Coronavirus de la Comisión Nacional de Salud de China.
- Presentación clínica de cualquiera de estos parámetros: dificultad para respirar (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto), $SpO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, progreso $> 50\%$ de la inflamación pulmonar dentro de las 24 a 48 horas.
- Edad ≥ 18 años.
- No tener antecedentes de bronquiectasias o asma bronquial.
- No haber recibido agentes inmunosupresores y/o corticoides durante la hospitalización.

Los autores describen que seleccionaron pacientes hospitalizados, 21 de los cuales recibieron tratamiento con HBPM y un grupo control de 21 pacientes (sin tratamiento anticoagulante), de quienes dos autores recolectaron información de hemograma, perfil de coagulación, citoquinas inflamatorias, entre otros durante su hospitalización para el correspondiente análisis de datos.

Resultados

Según lo descrito por los autores, la mediana de edad para ambos grupos fue 69 años. Al inicio del tratamiento, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a sexo, comorbilidad, síntomas iniciales de la neumonía por coronavirus ni en el tratamiento antiviral. En relación al tratamiento, la mediana de duración de

¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.20046144v3>

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

tratamiento con HBPM fue 11 días, además, alrededor del 70% (14/21) de los participantes del grupo con tratamiento con HBPM recibió enoxaparina.

Los autores señalan que compararon antes y después los valores laboratoriales y las características clínicas tanto del grupo que recibió tratamiento anticoagulante con HBPM y del grupo control, luego compararon resultados en ambos grupos. En relación al tiempo de conversión a negativo, los autores mencionan que no encontraron diferencias significativas entre el grupo tratado con HBPM y el grupo control. Los mismos resultados se evidenciaron con respecto a la duración de la hospitalización.

Los resultados mostraron que el grupo que recibió el tratamiento con HBPM presentó un mayor aumento del porcentaje de linfocitos ($11,10 \pm 9,50$) en comparación con el grupo control ($3,08 \pm 9,66$), observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,011$). Asimismo, los autores evidenciaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo que recibió el HBPM, respecto a los niveles séricos de dímero-D ($-2,85 \pm 3,90$ vs. $-0,05 \pm 0,85$, $p<0,002$) y de productos de degradación de fibrinógeno ($-9,05 \pm 13,14$ vs. $-1,78 \pm 3,15$, $p<0,05$). Finalmente, en relación a las concentraciones séricas de IL-6, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo que se le administró HBPM ($47,47 \pm 58,86$ vs. $15,76 \pm 25,71$, $p=0,006$). No se evidenciaron diferencias estadísticas significativas en los niveles séricos de IL-2, IL-4, IL-10 ni en el TNF- α , y IFN- γ . Es importante mencionar que, a lo largo de este documento no se ha encontrado información sobre efectos adversos relacionados al uso de HBPM.

En este sentido, los autores sugieren que el tratamiento con HBPM durante la hospitalización no solo tendría beneficios en las coagulopatías producidas por COVID-19 sino también como un medicamento alternativo en el tratamiento de COVID-19, principalmente, por reducir los niveles de IL-6 e incrementar el porcentaje de linfocitos.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio presenta limitaciones, siendo la principal la no evaluación de desenlaces clínicamente relevantes relacionadas con las coagulopatías como muerte, eventos cardiovasculares, cerebrovasculares, CID, requerimiento de UCI, tiempo de hospitalización en UCI, mejoría clínica, entre otras clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente; solo encuentra asociaciones con indicadores de laboratorio. De hecho, es menester tener en cuenta que el efecto encontrado por estos autores son los ya esperados con el uso de los anticoagulantes. Por ejemplo, es obvio esperar la disminución del dímero D y los productos de degradación de fibrinógeno ya que los anticoagulantes bloquean la formación de fibrina. Con respecto a la IL6, los resultados deben ser tomados con cautela dada la naturaleza no aleatorizada del estudio y por ello ser producto más bien del efecto confusor no ajustado de otras variables como el uso de corticoides, antibióticos, entre otros medicamentos. Además, tiene una serie de limitaciones metodológicas, entre ellas, su naturaleza de ser retrospectivo, el tamaño de muestra, factores de confusión y sesgos de información, específicamente porque tal como lo declaran los autores, no tuvieron información suficiente sobre el tratamiento con HBPM, entre otros aspectos. Por estas

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

razones, los resultados de este estudio no son suficientes como para justificar el uso de HBPM en la práctica clínica, aunque contribuye en apoyar la realización de ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de HBPM en pacientes COVID-19. Cabe destacar que, los autores están desarrollando un ensayo clínico para evaluar la eficacia y la seguridad de la enoxaparina en el tratamiento de pacientes adultos hospitalizados por COVID-19, el cual está registrado en el Chinese Clinical Trial Registry con el número: chiCTR2000030700.

Reporte de casos.

Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients - a case series (Negri et al. 2020)².

En la página medRxiv, se identificó la versión pre-impresión de una serie de 27 pacientes con COVID-19 tratados con heparina a dosis terapéutica según severidad clínica de la infección por SARS-CoV-2. Este estudio tuvo por finalidad describir si la heparina a dosis terapéutica contribuye en el manejo de la falla respiratoria en pacientes COVID-19 y si es segura.

En relación a la metodología de este estudio, los autores señalan que los participantes fueron pacientes que fueron atendidos en el servicio de neumología del Hospital Sirio-Libanés en Sao Paulo, Brasil entre el periodo 21 de marzo al 12 de abril del presente año. El diagnóstico de COVID-19 de los participantes se realizó por PCR.

A los pacientes con COVID-19 se les administró enoxaparina 1 mg/kg vía subcutánea (SC) cada 24 horas. Aquellos pacientes con depuración de creatinina < 30mg/min recibieron 5,000 U de heparina cada 6 u 8 horas. Además, los autores describen que a los pacientes que padecieron problemas de oxigenación o incremento de los niveles de dímero-D durante el tratamiento, se les aumentó la dosis de enoxaparina a 1 mg/kg SC cada 12 horas y en los que experimentaron trombosis o empeoramiento de la hipoxia, la dosis fue incrementada a 2 mg/kg SC cada 12 horas. Los pacientes con índice de masa corporal ≥ 35 recibieron la dosis más alta de heparina. Es importante mencionar que, durante el tratamiento, los autores consideraron el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) en el monitoreo de la dosis de heparina. Concomitantemente, a los pacientes se les ofreció azitromicina por 10 días (500 mg solo el primer día y 250 mg los nueve días restantes), metilprednisolona 40 mg diario en caso se observase empeoramiento en el patrón radiológico y aumento de los niveles de LDH y otros antibióticos al sospechase alguna sobre-infección por aumento de la proteína C reactiva. Los autores señalan que dos pacientes recibieron hidroxiclороquina antes de iniciar el tratamiento anticoagulante.

² <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20067017v1.full.pdf>

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Los autores describen que la mayor parte de los pacientes (48%) tuvieron compromiso pulmonar entre 25% a 50% según los resultados de la tomografía computarizada (CT scan por sus siglas en inglés). El tiempo medio entre el inicio de los síntomas y la admisión hospitalaria fue 9,6 días y el tratamiento de anticoagulación se inició en un tiempo promedio de 3,4 días post-hospitalización. Durante la terapia anticoagulante, el promedio de concentración sérica de dímero-D fue 1,637 ng/mL FEU y aproximadamente el 20% de los participantes tuvieron niveles de dímero-D por debajo de 500 mg/ mL FEU.

Como parte de los resultados clínicos, los autores señalan que la relación PaO_2/FiO_2 se incrementó significativamente posterior a las 72 horas de haber iniciado el tratamiento anticoagulante, es decir, de 254 a 325 mmHg ($p= 0,013$). Quince (15) de los pacientes fueron dados de alta después de un promedio de 7,3 días, nueve (09) fueron admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y de este último grupo, tres (03) salieron de alta posterior a un promedio de 9,3 días. De los pacientes admitidos en UCI, ocho (08) pacientes fueron intubados, de los cuales la mitad fueron extubados aproximadamente en el día 10 de ventilación mecánica. Finalmente, los autores mencionan que durante el monitoreo no tuvieron ninguna complicación hemorrágica y que, hasta la fecha de la publicación de este documento, ningún participante falleció.

Este documento de *Negri et al.*, es una serie de casos de pacientes con COVID-19 que recibieron tratamiento anticoagulante con heparina subcutánea dosificada de acuerdo a la condición clínica de los participantes. Si bien los resultados aparentemente son favorables, se debe tener en cuenta que no se trata de un estudio comparativo que incluya a un grupo control para evaluar la efectividad y seguridad de la heparina subcutánea. Los autores no informan detalladamente las características del tratamiento, así, por ejemplo, se desconoce el tiempo promedio de administración subcutánea de heparina. Por lo tanto, no es posible atribuir causalmente estos resultados a este tratamiento anticoagulante y en consecuencia, no podemos concluir en base a este estudio acerca del efecto de la terapia con heparina en pacientes con COVID-19.

High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID19 patients (Llitjos et al. 2020).

Este documento trata sobre de una serie de casos que tuvo como objetivo describir la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes anticoagulados y con diagnóstico de COVID-19 (confirmado por PCR) atendidos durante el periodo 19 de marzo hasta en 11 de abril del 2020 en dos centros de cuidados intensivos (UCI) franceses.

En relación a la metodología, los autores identificaron a 26 pacientes graves a los que especialistas certificados en medicina vascular les realizaron ultrasonido dúplex completo (CDU por sus siglas en inglés) antes de ser hospitalizados en la UCI y una segunda vez al tercer día en caso de pacientes con diagnóstico de TEV y al sétimo día en los presentaron TEV inicial. No se informa el número de especialistas que realizaron

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

el procedimiento ni los valores de concordancia Toda la información sobre las características del paciente, evolución, datos de laboratorio, entre otros fue obtenida retrospectivamente a partir de las historias clínicas electrónicas. Los autores informan que monitorizaron la presencia de TEV al día 3 y al día 7 dependiendo la clínica del paciente. Con respecto al tratamiento, los autores señalan que las características del tratamiento de anticoagulantes se realizaron a discreción del médico tratante, clasificándolas en anticoagulación profiláctica y terapéutica. La HBPM y heparina no fraccionada fueron consideradas como anticoagulación terapéutica y su seguridad fue monitoreada a través de los valores séricos del anti-factor Xa (anti-Xa).

Resultados.

Los pacientes estudiados fueron en su mayoría hombres (77%) y más del 80% padecían de hipertensión arterial. Al momento de la admisión, la mediana de fibrinógeno fue 7g/L (RIQ: 6,4 – 7,4) y del dímero-D fue 1750 ng/mL (RIQ 1130 – 2850) y todos los pacientes recibieron ventilación mecánica y anticoagulación. Con respecto a la anticoagulación, la mayoría recibió la de tipo terapéutica (70%), pero no informan los criterios clínicos considerados por cada médico tratante para definir el tipo de anticoagulación. Los autores describen que compararon la incidencia de TEV entre ambos grupos anticoagulados encontrando que hubo una mayor proporción de pacientes con TEV en el grupo que recibió anticoagulación profiláctica (100% vs 56%, $p < 0,05$). Tal como lo describen los autores, llama la atención que el grupo que recibió anticoagulación terapéutica, más de la mitad desarrollará TEV. Además, en el grupo que recibió anticoagulación terapéutica el 33% ($n=6$) de los pacientes desarrolló tromboembolismo pulmonar y ninguno en el grupo de anticoagulación profiláctica.

En conclusión, los autores resaltan la característica de trombocitopenia de COVID-19, principalmente, en pacientes graves, por lo que lo que, el tratamiento anticoagulante (incluso el terapéutico) podría resultar insuficiente y recalcan la importancia de monitorear a los pacientes sistemáticamente usando CDU. Si bien estos resultados son llamativos, es necesario tener en cuenta que este estudio tiene muchas limitaciones metodológicas, entre ellas, su naturaleza retrospectiva, el pequeño tamaño de muestra, sesgos de selección y de información (no se tiene información adecuada de las características del tratamiento). En consecuencia, los resultados deben ser corroborados a través del desarrollo de ensayos clínicos.

Consensos de Sociedades de Especialistas.

Sociedad Española de Cardiología “Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19” (Vivas et al. 2020)

Esta es una versión pre-impresión, publicada en 17 de abril del 2020. Este documento se trata de un posicionamiento del grupo de trabajo de trombosis cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología, el que brinda recomendaciones generales para

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

abordar el alto riesgo trombótico y la coagulopatía en pacientes infectados por SARS-CoV-2.

En consideración a que los pacientes infectados por SARS-CoV-2 tienen mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos y que, además, estudios derivados del SARS concluyeron que el tratamiento inicial con HBPM mejora significativamente la relación PaO₂/FiO₂ y, por ende, la mortalidad; y que existe una relación de bidireccionalidad entre la trombosis y la inflamación. Los autores de este documento proponen que a todos los pacientes que requieran hospitalización se les indique HBPM, la dosis debe ser ajustada según gravedad, peso y valoración laboratorial y clínica. Además, proponen el monitoreo continuo de los parámetros pro-inflamatorios y hemostáticos; y a los pacientes se les prolongue el tratamiento anticoagulante entre 7 a 10 días luego del alta. Los riesgos de hemorragia deben ser prevenidos midiendo anti-Xa.

En detalle, los especialistas recomiendan tres tipos de anticoagulación: la de dosis profiláctica, dosis extendida/intermedia y la dosis anticoagulante, tal como se resume a continuación:

Criterios de gravedad	Riesgo Tromboembólico	Tipo de dosis de HBPM	Función renal normal	Decisión
NO	NO	PROFILÁCTICA	SI	Enoxaparina 40 mg/24 h
NO	NO	PROFILÁCTICA	NO	Enoxaparina 20 mg/24 h
NO	SI	EXTENDIDA	SI	Enoxaparina 1mg/kg/24 h
NO	SI	EXTENDIDA	NO	Enoxaparina 0,5 mg/kg/24 h
SI	NO	EXTENDIDA	SI	Enoxaparina 1mg/kg/24 h
SI	NO	EXTENDIDA	NO	Enoxaparina 0,5 mg/kg/24 h
SI	SI	ANTICOAGULANTE	SI	Enoxaparina 1mg/kg/12 h
SI	SI	ANTICOAGULANTE	NO	Enoxaparina 1 mg/kg/24 h
ALTA HOSPITALARIA		Enoxaparina 40 mg/24 h		

Tabla N° 1: Tipos de anticoagulación.

Fuente: Algoritmo de decisión de anticoagulación en pacientes COVID-19

Cabe resaltar que, este documento incluye recomendaciones para aquellos pacientes con tratamiento de anticoagulantes orales previo a la infección por SARS-CoV-2. En general, los especialistas proponen cambiar a anticoagulación parenteral debido a los posibles riesgos de interacciones medicamentosas con otros productos farmacéuticos que los pacientes estén recibiendo como parte del tratamiento para COVID-19.

Si bien el presente posicionamiento incluye información detallada del tratamiento anticoagulante en el contexto COVID-19, se remarca que ninguna de sus recomendaciones tiene evidencia científica que las respalde. En general, sus

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

propuestas son producto de las opiniones de médicos especialistas en cardiología, pero sin contar con evidencia empírica surgida de estudios clínicos.

Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines (Zhai et al. 2020)

El presente documento fue publicado el 6 de abril del 2020 y se trata de un posicionamiento por parte de un panel de expertos provenientes de China y de algunos países europeos en relación a la profilaxis y el manejo del tromboembolismo venoso (TEV) asociada a COVID-19. Esta guía ha sido registrada con el número IPGRP-2020CN009 en la plataforma <http://www.guidelines-registry.org>

Este documento brinda recomendaciones prácticas para diferentes situaciones considerando la gravedad del diagnóstico de COVID-19 y el riesgo de desarrollar TEV a partir de la búsqueda sistemática de otras guías de práctica clínica, para las cuales aplicaron AGREE para medir su calidad. Al igual que la Sociedad Española de Cardiología, este grupo de expertos proponen en relación al uso de anticoagulantes como profilaxis de TEV en pacientes con COVID-19, lo siguiente:

Tabla N° 2: Prevención de TEV en pacientes con COVID-19

Gravedad COVID-19	Riesgo de Sangrado	Recomendación
Alto	Bajo	Enoxaparina 4000 UI d/24 h Heparina 5000 U c/12 horas (en caso de daño renal severo)
Alto	Alto	No hay estudios sobre este caso, los autores recomiendan tratamiento convencional para prevenir la hemorragia
Leve o Moderado	Bajo	No recomiendan tratamiento anticoagulante, si hidratación y mantenerse activo
Leve o Moderado	Alto	Iniciar tratamiento con HBPM (en ausencia de contraindicación)

- Dosis debe ser ajustada de acuerdo a peso y función renal.
- Se debe monitorear anti-Xa y los niveles plaquetarios (heparina produce trombocitopenia).
- Evitar el uso de anticoagulantes orales, principalmente rivaroxaban.

Según los autores, el riesgo de sangrado se midió teniendo en cuenta lo siguiente:

- Factores del paciente: edad >85 años, antecedentes de problemas de sangrado, alteración de los factores de coagulación, conteo plaquetario < 50 x 10⁹/ L y presencia de desórdenes hemorrágicos constitutivo (enfermedad de Willebrand, disfunción plaquetaria, entre otros).

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

- Enfermedades de fondo: Sangrado activo, hipertensión arterial no controlada (<180/110 mmHg), enfermedades intracraneanas, diabetes, tumoraciones malignas, falla renal y/o hepático.
- Medicamentos concomitantes: fármacos anticoagulantes, antiplaquetarios o medicamentos trombolíticos que el paciente esté usando.
- Procedimientos invasivos: 4 horas antes y 12 horas de una cirugía, punción lumbar y anestesia epidural.

Asimismo, para el tratamiento de TEV en pacientes con COVID-19, los autores recomiendan iniciar tratamiento profiláctico con cualquier heparina de bajo peso molecular en ausencia de contraindicación.

Si bien este documento tiene información completa no solo sobre la parte farmacológica sino también sobre otro tipo de terapias que se podrían utilizar en la prevención, diagnóstico y tratamiento de TEV en pacientes con COVID-19, se ha considerado únicamente la información del tratamiento anticoagulante por ser de interés para la presente revisión. Es importante resaltar que, esta guía hace recomendaciones basada en la opinión de especialistas, y que no presentan estudios clínicos que respalden empíricamente sus aseveraciones.

Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19 (Song et al. 2020)

Este documento publicado el 20 de abril del 2020 es un consenso de expertos que tiene por finalidad brindar recomendaciones con respecto al diagnóstico y tratamiento de coagulopatías asociadas a COVID-19 severo. Este consenso contiene 18 recomendaciones de las cuales cinco (05) están relacionadas al tratamiento de coagulopatías en pacientes con COVID-19 severo.

La principal recomendación es el uso de una a dos dosis de HBPM en pacientes con elevados valores de dímero-D hasta que la concentración sérica de este marcador se normalice. Esta recomendación se basa en el estudio de *Tang y col.*, descrito inicialmente en la presente revisión, el que concluye que el uso de HBPM en los pacientes con COVID-19 con valores seis veces mayores que los normales de dímero-D reduce significativamente el riesgo de mortalidad en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento.

Los autores de este consenso mencionan, además, que aquellos pacientes con diagnóstico de COVID-19 con CID, se podrían beneficiar del uso de heparina no fraccionada y administrarla vía intravenosa a dosis inicial de 1 mg/kg cada 12 horas y monitorear la actividad de anti-factor Xa. Este consenso brinda información detallada de anticoagulación a pacientes con COVID-19 en diferentes escenarios clínicos:

- Pacientes con trombosis y sin contraindicaciones de anticoagulación.
- Pacientes con COVID-19 severo y a su vez, CID.
- Pacientes con sangrado activo.

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

- Pacientes con CID que requieren terapia de oxigenación con membrana externa.
- Pacientes con trombocitopenia por heparinas.
- Pacientes con CID y daño hepático.

Al igual que los documentos previos, estas recomendaciones en su mayoría provienen de opiniones de especialistas, además, no se sustentan en evidencia científica proveniente de ensayos clínicos en COVID-19; tal como se mencionó en párrafos previos, solo una de ellas se basó en un estudio observacional de baja calidad metodológica, ya que el estudio de Tang et al., no midió los efectos hemorrágicos del tratamiento ni otros eventos adversos, además de ser observacional, retrospectivo.

Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 Pandemic (Obi et al. 2020).

En Estados Unidos, un comité de expertos en temas de trombosis hizo una revisión de protocolos y generaron algoritmos sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de TEV en pacientes diagnosticados con COVID-19. Este documento fue publicado el 17 de abril del 2020 y sus recomendaciones con respecto al tratamiento anticoagulante se resumen en lo siguiente:

- Todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico o bajo sospecha de COVID-19 deben recibir tromboprofilaxis, previa evaluación de alguna contraindicación
- Los pacientes con SDRA, podrían beneficiarse del uso de infusión de heparina debido a que reduciría el riesgo de sangrado y a la vez protegería de la aparición de eventos tromboembólicos.
- Pacientes que sean dados de alta de la UCI, pueden cambiar su tratamiento de bajas dosis de anticoagulación a dosis completa.

Al igual que los consensos previamente descritos, este documento tiene vasta información con respecto al tratamiento anticoagulante, sobre métodos diagnósticos y otras medidas relacionadas al tratamiento de TEV. En lo que respecta al tratamiento anticoagulante, este comité de expertos señala que el tratamiento de profilaxis debe realizarse en **pacientes hospitalizados**, más no se ha encontrado alguna información con respecto a pacientes ambulatorios. Es menester señalar que ninguna de las recomendaciones brindadas está basada en evidencia científica relacionada al contexto COVID-19, por lo que no podríamos concluir favorablemente a partir de esta información, por lo tanto, es necesaria mayor información científica.

Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis (Casini et al. 2020).

Este documento, publicado el 11 de abril del 2020, es un consenso de expertos que, basado en la literatura disponible y las recomendaciones publicadas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, la Sociedad Americana de Hematología y de la Sociedad para la Investigación de Trombosis y Hemostasia, como Grupo de Trabajo

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

sobre Hemostasia (Sociedad Suiza de Hematología). Propone diez (10) recomendaciones, donde tres de ellas muestran la trombopprofilaxis farmacológica en pacientes con COVID-19 agudo:

- Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 deben recibir trombopprofilaxis farmacológica acorde a la estratificación de riesgo, a menos que esté contraindicado.
- En pacientes con aclaramiento de creatinina > 30 ml/min, se debe administrar heparina de bajo peso molecular (HBPM). Considerar aumento de dosis en sobrepeso (> 100 kg).
- En pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min, la heparina no fraccionada (HNF) se administra por vía subcutánea dos o tres veces al día o por vía intravenosa. Considerar aumento de dosis en sobrepeso (> 100 kg).

A diferencia de los consensos previamente descritos, este documento presenta información en referencia a la profilaxis con anticoagulantes y monitoreo con parámetros de laboratorio en pacientes COVID-19 hospitalizados con alteraciones de la coagulación. Sin embargo, las recomendaciones formuladas por estos especialistas se basan en estudios previos no referidos a la actual pandemia.

COVID-19 and Haemostasis: A Position Paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISSET) (Marietta et al. 2020).

Este documento, publicado el siete de abril del 2020, al igual que los citados anteriormente es un consenso de expertos, en este caso de la Sociedad Italiana de Trombosis y Hemostasia, que brinda recomendaciones respecto a COVID-19 y hemostasia. Contiene ocho recomendaciones relacionadas al tratamiento anticoagulante del TEV en COVID-19, en tres de ellas se muestra el tratamiento con anticoagulante de forma profiláctica en COVID-19, resumiéndose de la siguiente forma:

- Se recomienda el uso de HBPM o heparina no fraccionada (HNF) a las dosis indicadas para la profilaxis del TEV en todos los pacientes hospitalizados por COVID-19. Los pacientes con contraindicaciones de uso de anticoagulantes deben ser tratados con compresión de extremidades.
- La trombopprofilaxis debe administrarse durante toda la estadía hospitalaria. Y mantenerse por 7-14 días después del alta o en la fase prehospitalaria, en caso de factores de riesgo de TEV (es decir, movilidad reducida, índice de masa corporal (IMC) > 30, TEV previo, cáncer activo, etc.).
- El uso de dosis intermedias de HBPM (enoxaparina 4.000 UI por vía subcutánea cada 12 horas) puede considerarse de forma individual en pacientes con múltiples factores de riesgo de TEV (es decir, IMC > 30, TEV previo, cáncer activo, entre otras).

Similar a consensos previos, este documento presenta información relacionada al tratamiento anticoagulante de TEV en COVID-19, pero no es específica en detallar la

REPORTE BREVE N° 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

dosis profiláctica, ya que no menciona qué anticoagulante se le debería administrar durante el progreso de la enfermedad. Mientras la comunidad científica espera pruebas más robustas de ensayos clínicos diseñados adecuadamente con puntos finales sólidos, la Sociedad Italiana de Trombosis y Hemostasia proporciona algunas recomendaciones, basadas en la opinión de especialistas, para el manejo del trastorno de hemostasia en pacientes con COVID-19.

Estudios en progreso

Ensayos clínicos registrados.

En la página web clinicaltrials.gov se identificaron ocho (08) estudios registrados y en la página web de Chinese Clinical Trial Registry se encontraron otros dos (02) (Chinese Clinical Trial Register 2020) que tienen como objetivo general evaluar el tratamiento anticoagulante en pacientes con COVID-19. A continuación se presenta una tabla con las características de dichos estudios.

Tabla N° 3: Estudios clínicos en progreso, registrados.

Código de Registro	Estado	Población	Diseño de estudio	Anticoagulante	Autor	País	Fecha de registro
ChiCTR20 00030700	No reclutando	Adultos con COVID-19 (n=60)	FASE 0	Enoxaparina sódica	Zhang Y; et al.	China	2020-03-10
ChiCTR20 00030701	No reclutando	Neumonía por (COVID-19) (n=60)	FASE 0	Prolongin (enoxaparina sódica)	Cai Qingxia n; et al.	China	2020-03-10
NCT0435 2400	No reclutando	COVID-19 (n=256)	Fase 2	Nafamostat Mesilate	Rossi G; et al.	Italia	2020-04-20
NCT0434 4756	No reclutando	Neumonía por COVID19 (n= 808)	Fase 2	Tinzaparina o heparina no fraccionada	Mirault T; et al.	Francia	15 de abril de 2020
NCT0436 7831	No reclutando	tromboembolismo venoso o arterial en COVID-19 grave	Fase 4	Enoxaparina, Heparina, heparina SC, enoxaparina / Lovenox	Parikh S; et al.	EEUU	29 de abril de 2020
NCT0435 9277	Reclutamiento	COVID-19 (n=1000)	Fase 3	Enoxaparina, heparina	Berger J; et al.	EEUU	24 de abril de 2020
NCT0436 2085	No reclutando	COVID-19 (n=462)	Fase 3	HBPM, HNF	Sholzberg M; et al.	Canadá	24 de abril de 2020
NCT0434 5848	Reclutamiento	Sars-CoV2 (n=200)	Fase 3	Enoxaparina	Blondon M; et al.	Suiza	15 de abril de 2020
NCT0436 0824	No reclutando	Adultos hospitalizados COVID-19 (n=170)	Fase 4	Enoxaparina SC	Perepu U; et al.	EEUU	24 de abril de 2020

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

NCT04354155	No reclutando	COVID-19 en niños, hasta los 18 años. (n=38)	Fase 2	enoxaparina [Lovenox]	L Hamblin F; et al.	EEUU	21 de abril de 2020
-------------	---------------	--	--------	-----------------------	---------------------	------	---------------------

A la fecha, no se dispone de resultados, de los ECAs publicados en alguna revista científica, acerca de la eficacia/efectividad y seguridad de estos anticoagulantes para el tratamiento o profilaxis de la COVID-19. Los ECAs en curso estarían realizándose utilizando anticoagulantes como enoxaparina sódica y Nafamostat Mesilate en pacientes con COVID-19.

Trial Evaluating Efficacy and Safety of Anticoagulation in Patients With COVID-19 Infection, Nested in the Corimmuno-19 Cohort – Full. NCT04344756.

Este estudio es un ECA fase 2, de etiqueta abierta, multicéntrico, que tiene como objetivo comparar la eficacia y seguridad de Tinzaparina o HNF vs. cuidado estándar + anticoagulación profiláctica con enoxaparina o dalteparina en 880 pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI o cualquier servicio hospitalario

Intermediate or Prophylactic-Dose Anticoagulation for Venous or Arterial Thromboembolism in Severe COVID-19. NCT04367831.

Mencionado estudio es un ECA de fase 4 con diseño adaptativo, cuya finalidad es evaluar a efectividad de la anticoagulación intermedia vs. anticoagulación profiláctica en 100 pacientes adultos con COVID-19 grave en UCI.

A Randomized Trial of Anticoagulation Strategies in COVID-19. NCT04359277.

Dicho estudio es un ECA de fase 3, de etiqueta abierta, cuyo objetivo es comparar la efectividad de dos regímenes para la prevención de trombosis en 1000 pacientes adultos con COVID-19 ambulatorios.

Coagulopathy of COVID-19: A Pragmatic Randomized Controlled Trial of Therapeutic Anticoagulation Versus Standard Care. NCT04362085.

Mencionado estudio es un ECA de fase 3, de etiqueta abierta, multicéntrico que tiene como objetivo determinar el efecto de anticoagulación terapéutica con HBPM o HNF vs. cuidado estándar en 462 pacientes adultos con COVID-19 con niveles elevados de dímero-D (≥ 2 veces) hospitalizados en UCI.

Preventing COVID-19 Complications With Low- and High-dose Anticoagulation. NCT04345848.

Dicho estudio es un ECA de fase 3, de etiqueta abierta, cuyo objetivo es comparar alta dosis vs. baja dosis de enoxaparina en la disminución del riesgo de TEV, CID y mortalidad en 200 pacientes adultos con COVID-19 hospitalizados.

Covid-19 Associated Coagulopathy. NCT04360824.

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Mencionado estudio es un ECA de fase 4, de etiqueta abierta, cuya finalidad es comparar la eficacia y seguridad de dos protocolos de HBPM de pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 que cumplen los criterios $DIC \geq 3$.

COVID-19 Anticoagulation in Children – Thromboprophylaxis. NCT04354155.

Se trata de un ECA de fase 2, de etiqueta abierta para evaluar la seguridad y eficacia de enoxaparina SC dos veces al día como profilaxis de TEV en niños con COVID-19.

ANALISIS.

A partir de la hipótesis que SARS-CoV-2 activaría la cascada de coagulación produciendo un síndrome de coagulopatía intravascular diseminada (CID) y mayor mortalidad, además de la relación bidireccional entre TEV e inflamación, algunos especialistas han recomendado el uso de anticoagulantes parenterales en el contexto de COVID-19, por lo que, se realizó una revisión de la evidencia científica disponible del uso de anticoagulantes parenterales la que incluye dos estudios observacionales y dos series de casos, los que se resumen:

- El estudio de *Tang et al.* encontró que la mortalidad de los pacientes diagnosticados con COVID-19 graves con $SIC \geq 4$ y con elevación de seis veces los valores normales de dímero-D disminuyó hasta en un 20% al usar HBPM por ≥ 7 días en comparación con el grupo que no recibió tratamiento anticoagulante. Por lo que sugieren tener en consideración la valoración de estos marcadores antes de iniciar el tratamiento anticoagulante.
- El estudio de *Chen et al.* (pre-publicado) muestra resultados promisorios, pero solo a nivel de valores laboratoriales de coagulación y de inflamación. Estos autores encontraron que los pacientes graves con COVID-19 que recibieron HBPM tuvieron mayor proporción de linfocitos, mientras que las concentraciones séricas de dímero-D, de productos de degradación de fibrinógeno e interleucina-6, disminuyeron. De esta manera, los autores resaltan el rol anti-inflamatorio de la HBPM que podría contribuir a mitigar los efectos de la “tormenta de citoquinas” que se produce por la infección por SARS-CoV-2.
- La serie de casos de *Negri et al.* describió que la PaO_2/FiO_2 se incrementó en pacientes COVID-19 hospitalizados posterior a las 72 horas de haber iniciado heparina subcutánea. A partir de este resultado, los autores sugieren que el tratamiento con heparina podría mejorar la hipoxemia en pacientes COVID-19 hospitalizados (no describen severidad de la infección).
- La serie de casos de *Litjos et al.* informa que los pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave que recibieron anticoagulación a dosis profiláctica tuvieron más incidencia de TEV en comparación con lo que se les brindó anticoagulación terapéutica (a dosis plena). Sin embargo, más de la mitad de pacientes desarrolló

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

embolismo pulmonar en el grupo que recibió dosis terapéutica. Por lo que, los autores concluyen que el tratamiento anticoagulante (incluso el terapéutico) podría resultar insuficiente y recalcan la importancia de monitorear a los pacientes sistemáticamente.

- Sin embargo, es menester tener en cuenta que estos estudios tienen varias limitaciones metodológicas entre las que se destaca la naturaleza retrospectiva, los sesgos de selección e información, no controlan el efecto de potenciales variables de confusión y con tamaño de muestra muy pequeño, por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela dado el bajo nivel de calidad de la evidencia. Además, es importante tener en cuenta que, en su mayoría estos estudios no evalúan el efecto de la anticoagulación en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como mortalidad, requerimiento de UCI, días de hospitalización en UCI, entre otros.
- Adicionalmente, esta revisión incluye recomendaciones de una guía que hace referencia a la prevención y manejo del TEV en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Específicamente, este documento no recomienda anticoagulación profiláctica en pacientes con COVID-19 leve o moderado a menos que haya alto riesgo de TEV, pero sí sugiere anticoagulación a todo paciente con COVID-19 severo. No obstante, las recomendaciones de este documento son basadas en la evidencia científica no relacionada al contexto COVID-19 y la experiencia clínica del panel de expertos.
- Por el contrario, hay un grupo de sociedades de especialistas, incluidas en esta revisión, (Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Americana de Hematología, Sociedad para la Investigación de Trombosis y Hemostasia y Sociedad Suiza de Hematología) que recomiendan el uso de enoxaparina en dosis profiláctica para los pacientes con diagnóstico de COVID-19 leve o moderado hospitalizados, la que debe ser ajustada de acuerdo a la valoración del riesgo tromboembólico, peso y función renal. Por su parte la Sociedad de Trombosis y Hemostasia de Italia recomienda usar HNF a dosis profiláctica en pacientes hospitalizados con COVID-19. Es importante observar que, ninguna de estas sociedades ha considerado evidencia científica relacionada al contexto de COVID-19 para hacer sus recomendaciones.
- Tal vez, el único consenso que considera evidencia científica actualizada de muy baja calidad metodológica relacionada a COVID-19 es el de Song et. Al. Este documento concluye que se debe usar HBPM en pacientes con diagnóstico de COVID-19 severo con elevados valores de dímero-D hasta que la concentración sérica de este marcador se normalice. Esta recomendación se basa en el estudio de Tang y col. que se incluyó en esta revisión.
- Finalmente, es relevante señalar que ninguno de los documentos antes mencionados hace recomendaciones de anticoagulación profiláctica en pacientes ambulatorios.

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

CONCLUSIÓN.

Con la evidencia científica disponible al día de hoy 28 de abril del 2020, no es posible llegar a conclusiones que permitan brindar recomendaciones a favor respecto al uso de estos anticoagulantes como tratamiento o profilaxis de COVID-19. Es menester esperar más estudios, especialmente del tipo ensayo clínico, varios de los cuales se encuentran en curso. En el Perú, la investigación clínica con diseños aleatorizados en el uso de anticoagulantes en pacientes COVID-19 es un área de oportunidad y que las instituciones de salud pueden fomentar y facilitar.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST) Casini, Alessandro, Lorenzo Alberio, Anne Angelillo-Scherrer, Pierre Fontana, Bernhard Gerber, Lukas Graf, Inga Hegemann, et al. 2020. «Thromboprophylaxis and Laboratory Monitoring for In-Hospital Patients with COVID-19 - a Swiss Consensus Statement by the Working Party Hemostasis». *Swiss Medical Weekly* 150 (1516). <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20247>.
- Gaertner, Florian, y Steffen Massberg. 2016. «Blood Coagulation in Immunothrombosis- At the Frontline of Intravascular Immunity». *Seminars in Immunology* 28 (6): 561-69. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.10.010>.
- Hamming, I., W. Timens, M. L. C. Bulthuis, A. T. Lely, G. J. Navis, y H. van Goor. 2004. «Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis». *The Journal of Pathology* 203 (2): 631-37. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
- Jose, Ricardo J., y Ari Manuel. 2020. «COVID-19 Cytokine Storm: The Interplay between Inflammation and Coagulation». *The Lancet Respiratory Medicine* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2).
- Li, Taisheng, Hongzhou Lu, y Wenhong Zhang. 2020. «Clinical observation and management of COVID-19 patients». *Emerging Microbes & Infections* 9 (1): 687-90. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327>.
- Lin, Ling, Lianfeng Lu, Wei Cao, y Taisheng Li. 2020. «Hypothesis for Potential Pathogenesis of SARS-CoV-2 Infection-a Review of Immune Changes in Patients with Viral Pneumonia». *Emerging Microbes & Infections* 9 (1): 727-32. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>.
- Liu, Yina, Shengtian Mu, Xu Li, Yingjian Liang, Liang Wang, y Xiaochun Ma. 2019. «Unfractionated Heparin Alleviates Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Protecting Tight Junctions». *Journal of Surgical Research* 238 (junio): 175-85. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.01.020>.
- Llitijs, Jean-François, Maxime Leclerc, Camille Chochois, Jean-Michel Monsallier, Michel Ramakers, Malika Auvray, y Karim Merouani. 2020. «High Incidence of

REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

- Venous Thromboembolic Events in Anticoagulated Severe COVID-19 Patients». *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, abril. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
- Marietta, Marco, Walter Ageno, Andrea Artoni, Erica De Candia, Paolo Gresele, Marina Marchetti, Rossella Marcucci, y Armando Tripodi. 2020. «COVID-19 and Haemostasis: A Position Paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISSET)». *Blood Transfusion = Trasfusione Del Sangue*, abril. <https://doi.org/10.2450/2020.0083-20>.
- McGonagle, Dennis, James S. O'Donnell, Kassem Sharif, Paul Emery, y Charles Bridgewood. 2020. «Immune Mechanisms of Pulmonary Intravascular Coagulopathy in COVID-19 Pneumonia». *The Lancet Rheumatology* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).
- Obi, Andrea T., Geoff D. Barnes, Thomas W. Wakefield, Sandra Brown RVT, Jonathon L. Eliason, Erika Arndt, y Peter K. Henke. 2020. «Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 Pandemic». *Journal of Vascular Surgery. Venous and Lymphatic Disorders*, abril. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.04.009>.
- Qian, Yongbing, Hui Xie, Rui Tian, Kanglong Yu, y Ruilan Wang. 2014. «Efficacy of Low Molecular Weight Heparin in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Ventilatory Support». *COPD* 11 (2): 171-76. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.831062>.
- Shi, Chen, Cong Wang, Hanxiang Wang, Chao Yang, Fei Cai, Fang Zeng, Fang Cheng, and Yihui Liu. 2020. «The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients : A Retrospective Clinical Study.»
- Song, Jing-Chun, Gang Wang, Wei Zhang, Yang Zhang, Wei-Qin Li, y Zhou Zhou. 2020. «Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19». *Military Medical Research* 7 (abril). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>.
- Tang, Ning, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, y Ziyong Sun. 2020. «Anticoagulant Treatment Is Associated with Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients with Coagulopathy». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (5): 1094-99. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
- Thachil, Jecko. 2020. «The Versatile Heparin in COVID-19». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, abril. <https://doi.org/10.1111/jth.14821>.
- Viana, Carlos, Poyares Jardim, Shari Anne El-, Sirio-libanes Hospital Sao, and Paulo Brazil. 2020. «Affiliations : Corresponding Author : Elnara Marcia Negri» 2 (11).
- Vivas, David, Vanessa Roldán, María Asunción Esteve-Pastor, Inmaculada Roldán, Antonio Tello-Montoliu, Juan Miguel Ruiz-Nodar, Juan Cosín-Sales, et al. 2020. «Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología». *Revista Espanola De Cardiologia*, abril. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>.
- Wang, Q. L., X. Y. Shang, S. L. Zhang, J. B. Ji, Y. N. Cheng, Y. J. Meng, y Y. J. Zhu. 2000. «Effects of Inhaled Low Molecular Weight Heparin on Airway Allergic Inflammation in Aerosol-Ovalbumin-Sensitized Guinea Pigs». *Japanese Journal of Pharmacology* 82 (4): 326-30. <https://doi.org/10.1254/jjp.82.326>.
- Zhai, Zhenguo, Chenghong Li, Yaolong Chen, Grigorios Gerotziafas, Zhenlu Zhang, Jun Wan, Peng Liu, Ismaïl Elalamy, Chen Wang, y Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group, Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Diseases Group of the Chinese Thoracic Society, Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Disease Working Committee of

**REPORTE BREVE Nº 27 Versión 2: ANTICOAGULACIÓN PARENTERAL EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.**

Chinese Association of Chest Physicians, National Cooperation Group on Prevention Treatment of Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Disease, National Program Office for Prevention Treatment of Pulmonary Embolism Deep Vein Thrombosis, China Grade Center, Evidence-based Medicine Center of School of Basic Medical Sciences of Lanzhou University. 2020. «Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines». *Thrombosis and Haemostasis*, abril. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710019>.

Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. 2020. «Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study». *The Lancet* 395 (10229): 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).