

REPORTE BREVE N° 27

ANTICOAGULANCIÓN PARENTERAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Última actualización: 28 de abril del 2020



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

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 inmutrombosis 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: 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 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

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

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 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

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

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

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

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

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 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

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

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-impresa 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 sospecharse alguna sobre-infección por aumento de la proteína C reactiva. Los autores señalan que dos pacientes recibieron hidroxicloroquina antes de iniciar el tratamiento anticoagulante.

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

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

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

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 el procedimiento ni los valores de concordancia Toda la información sobre las características del paciente, evolución, datos de laboratorio, entre otros fue obtenida

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

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

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

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:

Tabla N° 1: Tipos de anticoagulación.

| 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 | | |

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

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

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).
- Enfermedades de fondo: Sangrado activo, hipertensión arterial no controlada (<180/110 mmHg), enfermedades intracraneanas, diabetes, tumoraciones malignas, falla renal y/o hepático.

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

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

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

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

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

- Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 deben recibir tromboprolifaxis 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 (SISET) (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 tromboprolifaxis 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 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,

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

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 |
| NCT0435 4155 | 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 |

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

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.

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 ≥ 3 .

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

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 *Llitjos 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 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.

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

- 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: 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>.
- Llitjos, Jean-François, Maxime Leclerc, Camille Chochois, Jean-Michel Monsallier, Michel Ramakers, Malika Auvray, y Karim Merouani. 2020. «High Incidence of 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

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

- 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 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

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

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).