



# Terapia Anticoagulante



GRUPO DE TRABAJO COVID SEDAR

MARZO, 2021



# Terapia Anticoagulante

## ÍNDICE

<b>1. Introducción</b> .....	2
<b>2. Tratamiento anticoagulante</b> .....	2
<b>3. Tratamiento antiagregante</b> .....	3
<b>4. Bibliografía</b> .....	5

## 1. Introducción

Es bien conocido por todos que la COVID19 se ha relacionado con un estado de hipercoagulabilidad que determina un incremento de los eventos tromboticos venosos o arteriales, sobre todo a nivel de la microvasculatura. La fisiopatología de esta situación de hipercoagulabilidad es enormemente compleja, pero se ha relacionado sobre todo con los conceptos de tromboinflamación y endotelopatía, ambos muy relacionados entre sí y descritos pormenorizadamente en estos pacientes. La tromboinflamación está presente en un amplio abanico de patologías como la sepsis o la lesión por isquemia-reperusión, siendo más evidente cuanto más extensa sea la trombosis microvascular existente. La lesión endotelial que asocia implica una alteración de las funciones antitrombótica y antiinflamatoria de las células endoteliales, con una desregulación de la coagulación, el sistema del complemento, la activación plaquetaria o el reclutamiento de leucocitos en la microvasculatura.

El tropismo del virus por el endotelio pulmonar, con el consiguiente incremento de los eventos tromboticos micro y macro vasculares a dicho nivel, permite explicar en parte que la magnitud de las alteraciones de la coagulación se haya relacionado con la severidad del cuadro clínico, sobresaliendo inicialmente como disfunción pulmonar y extendiéndose posteriormente como disfunción orgánica a otros niveles. El cuadro de hipercoagulabilidad se observa en relación con un aumento de determinados parámetros analíticos que se recogen en la tabla 1. Además de los test hemostáticos habituales, se han descrito alteraciones específicas en los test viscoelásticos con perfil de hipercoagulabilidad. En general, se ha descrito disminución del tiempo de formación del coágulo (CT) en INTEM y EXTEM, y un aumento de la máxima firmeza del coágulo (MCF) en INTEM, EXTEM y FIBTEM. Estos resultados apoyan la existencia de una hipercoagulopatía severa más que de una coagulopatía de consumo (CID), que se encuentra con relativa frecuencia en los procesos sépticos, y refleja tanto los niveles plasmáticos elevados de fibrinógeno como la polimerización excesiva de fibrina debida a la infección.

## 2. Tratamiento anticoagulante

Esta situación de hipercoagulabilidad implica la necesidad de administrar una profilaxis antitrombótica a todos los pacientes COVID19 ingresados en el hospital, y por extensión a todos los ingresados en las unidades de cuidados intensivos. La preferencia se establece con una heparina de bajo peso molecular (HBPM), si bien no hay consenso en las recomendaciones encontradas en la literatura sobre la dosis más adecuada en cada caso. Además, hay que tener en cuenta que es un proceso dinámico y que, por tanto, deberá adaptarse a la evolución del paciente. En general se pueden establecer las siguientes sugerencias (figura 1):

- HBPM a dosis profilácticas: a todos los pacientes (por ejemplo, bemiparina 3500 UI/24h o enoxaparina 40 mg/24 h, sc).
- HBPM a dosis intermedias: el incremento de dosis de profilácticas a intermedias se valora en los pacientes con elevación franca y progresiva de los parámetros de hipercoagulabilidad (sobre todo el DD por encima de 2 veces el rango normal) (por ejemplo, Bemiparina 5000 UI/24h o Enoxaparina 60 mg/24h, sc.).
- HBPM a dosis terapéuticas (anticoagulantes): se plantea su uso en los siguientes casos:

- pacientes con tratamiento anticoagulante previo: fibrilación auricular o portador de válvula mecánica o antecedente reciente de un tromboembolismo venoso (ETE) o arterial, pacientes en los que se diagnostique una complicación trombotica venosa o arterial durante el ingreso: ETE, ictus trombotico, infarto de miocardio, etc.
- pacientes en los que exista un deterioro “inexplicable” del intercambio gaseoso y/o una elevación brusca de parámetros de la coagulación (por ejemplo, un incremento en 24 horas del DD > 2000 ng/ml) que haga sospechar el desarrollo de un evento trombotico de nueva aparición, sin que sea posible realizar un diagnóstico de imagen.
- Los protocolos de anticoagulación propuestos son, por ejemplo, Bemiparina 7500-10.000 UI/24h, Enoxaparina 1,5 mg/kg/24h o Enoxaparina 1 mg/kg/12h
- Pacientes con insuficiencia renal: en los pacientes en los que existe un CrCL inferior a 30 ml/min, se deberá ajustar la dosis de HBPM, recomendándose su reducción a la mitad en términos generales. Se sugiere ajustar la dosis de HBPM en base a las determinaciones de anti-Xa (rango de actividad profiláctica 0,2-0,6 UI/ml, rango de actividad terapéutica 0,6-1,0 UI/ml). Alternativamente, puede emplearse la heparina no fraccionada.
- Trombopprofilaxis mecánica: Se sugiere el empleo de bombas de compresión neumática como adyuvantes a la profilaxis antitrombotica.

Respecto a la monitorización, se recomienda, en la medida de lo posible, el ajuste de dosis de HBPM en base a determinaciones de actividad anti-Xa, dada la “resistencia” descrita en algunos artículos para pacientes COVID-19. Así mismo, puede ser útil la realización de test viscoelásticos, como reflejo de la hipercoagulabilidad, aunque no se han descrito valores umbrales que nos sirvan para establecer un tratamiento o diagnóstico.

No tenemos evidencia para recomendar trombopprofilaxis al alta, pero dado que se han descrito eventos tromboticos al alta, este grupo de trabajo recomienda:

- Valorar de forma individual el riesgo trombotico al alta.
- Mantener de forma general HBPM a dosis profilácticas 7-10 días. Valorar la extensión a 30 días en pacientes de alto riesgo.
- En los casos con evento trombotico confirmado, se recomienda un mínimo de 3 meses de HBPM a dosis terapéutica.
- Deambulacion precoz en todos los casos.

### 3. Tratamiento antiagregante

Se debe recomendar la continuacion del tratamiento antitrombotico con ácido acetilsalicílico (AAS) en aquellos pacientes que lo estuvieran tomando previamente o que desarrollen una patología que así lo indique. No se han descrito interacciones importantes de AAS con los fármacos de uso habitual en estos enfermos. Por otra parte, se desaconseja la administracion de clopidogrel o de ticagrelor si no es imprescindible. En los pacientes en los que sea necesaria la terapia dual (AAS más un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub>), se recomienda el prasugrel por tener menor número de interacciones (tabla 2).

En el momento actual no existe evidencia para recomendar el uso de aspirina en el contexto de hipercoagulabilidad del paciente COVID-19, pero su uso podría plantearse en pacientes con importante trombocitosis.

Tabla 1. Parámetros de hemostasia habitualmente alterados en los pacientes COVID19.

Parámetro	Hallazgo habitual en COVID-19	Significado
Dímero D	Elevación muy frecuente y persistente (*) (4-6 x el rango de normalidad)	Pronóstico: asociado con mortalidad
Fibrinógeno plasmático	Elevación muy frecuente y persistente (superior a 5 g/L)	Incierto Puede disminuir en fases tardías (a partir de los 14 días)
Tiempo de Protrombina	Prolongación moderada (alrededor de 15 segundos)	Pronóstico: algunos estudios lo relacionan con mortalidad
Tiempo Parcial de Tromboplastina activada	Mínimas variaciones de forma irregular	No hallada relación con pronóstico o mortalidad
Recuento plaquetario	Trombocitosis o trombopenia (en la evolución)	No hallada relación con pronóstico o mortalidad
Antitrombina	Descenso moderado (alrededor del 80% de actividad)	No hallada relación con pronóstico o mortalidad
Recuento de linfocitos	Linfopenia muy frecuente y persistente (70-80% L < 1500/mcL)	Linfopenia severa y aumento de LDH relacionado con gravedad de la evolución

(\*) Además de la relación del incremento de mortalidad relacionado con los niveles plasmáticos elevados de DD, cabe señalar que los incrementos importantes en poco tiempo se han asociado al desarrollo de eventos trombóticos de nueva aparición en el contexto clínico, con implicaciones tanto en el diagnóstico de estos con pruebas específicas como con el tratamiento anticoagulante si no es posible realizar las mismas.

Tabla 2. Recomendaciones de uso de fármacos antiagregantes plaquetarios.

<b>Monoterapia</b>	
Aspirina 100 mg	Continuar
Clopidogrel	Sustituir por AAS 100 mg
<b>Terapia dual</b>	
Clopidogrel / ticagrelor	Sustituir por prasugrel
Prasugrel	Continuar
Alternativa	Continuar AAS + HBPM a dosis anticoagulantes

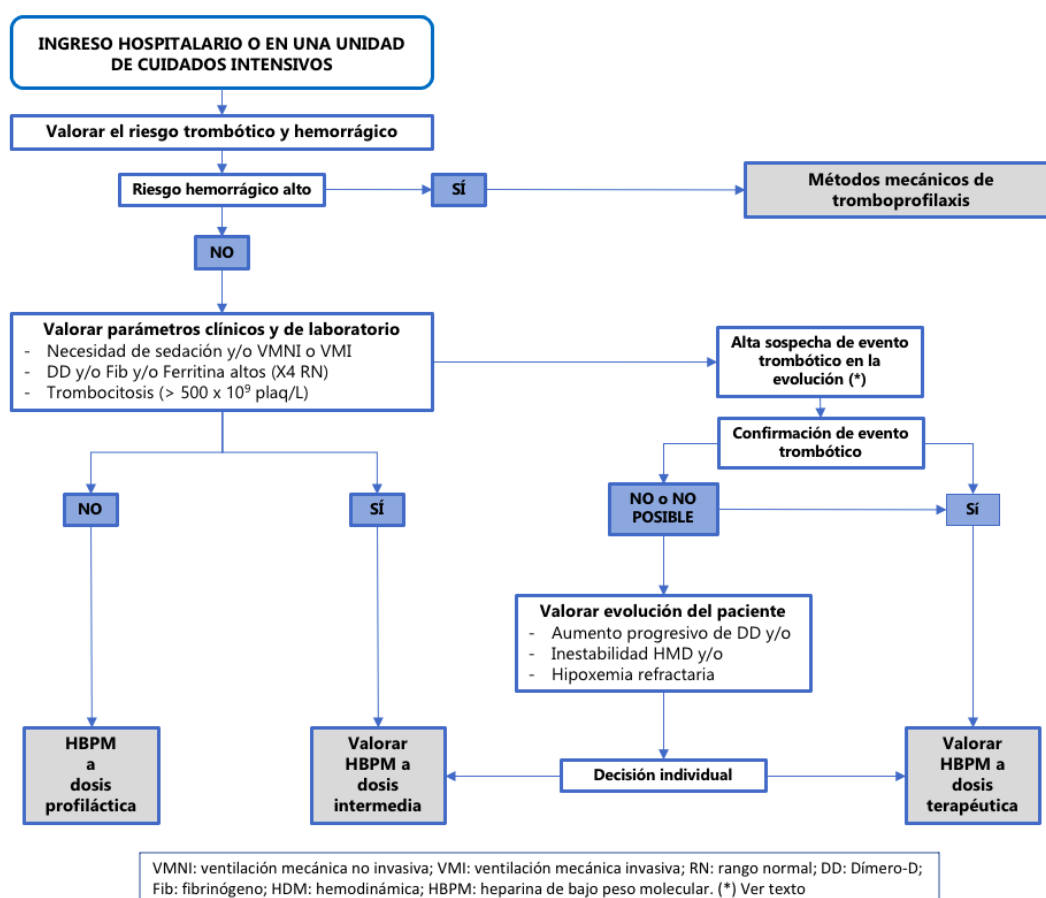


Figura 1. Resumen de las recomendaciones de empleo de anticoagulación en los pacientes COVID19 ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (modificado a partir de Ferrandis R et al).

## 4. Bibliografía

- Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thrombosis Thrombolysis*. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>.
- Covid-19. Clinical Management. Living guidance – 25 January 2021. World Health Organization 2021. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1
- Ferrandis R, Llau JV, Quintana M, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A. COVID19: Opening a new paradigm in thromboprophylaxis for critically ill patients? *Crit Care* (2020) Jun 11;24(1):332.
- Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, Quintana M, Amezcua R, Gero M, Serrano A, Marcos P. Recomendaciones de consenso SEDAR-SEMICYUC sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección por COVID-19. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2020 Aug-Sep;67(7):391-399.
- Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With COVID-19. *CHEST Guideline and Expert Panel Report*. *Chest* 2020;158:1143-63.

# Terapia Anticoagulante

- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, Navalesi P, Simioni P. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost* 2020 DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
- Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1859–65.



# Terapia Anticoagulante