

Anticoagulación sostenible en COVID-19: Revisión de predicción de gravedad y razonamiento clínico

Sustainable anticoagulation in COVID-19: Review of severity prediction and clinical reasoning

Anthony Gutiérrez-Martínez, Luis López-Zabala, Melanie Moronta-Franco, Osiris Fernández-Betances, Raúl López-Fañas, Danny Arias-Díaz, Fiodor Tejada-Toribio, Fausto Warden, Persio López y Franklyn Colón-Arias

Recibido 15 mayo 2020 / Enviado para modificación 15 junio 2020 / Aceptado 30 junio 2020

RESUMEN

Objetivo Identificar el fenómeno procoagulante en pacientes SARS-CoV-2 y proponer orientación terapéutica sostenible para países de bajos ingresos.

Método Se realizó una revisión sistemática que identificó cinco estudios observacionales de un escrutinio a partir de 78 resultados. Se examinaron 712 pacientes y los resultados fueron agrupados según mortalidad y severidad. La comparación de los grupos se interpretó mediante estadística descriptiva.

Resultado Los valores del dímero D se asociaron significativamente en todas las observaciones a mayor severidad y mortalidad. La protrombina se asoció, en algunas observaciones, a mayor mortalidad; en cuanto a severidad, los resultados fueron inconclusos.

Conclusión El COVID-19 tiene importante actividad procoagulante y su tratamiento oportuno puede alterar el pronóstico. La evidencia explorada avala métodos sostenibles. Se necesita más evidencia para mejorar el manejo. Se recomienda un abordaje sistemático temprano de los pacientes con medidas terapéuticas sostenibles a la medida del sistema de salud.

Palabras Clave: Anticoagulación; COVID-19; dímero D; heparina de bajo peso molecular; heparina no fraccionada; trombocitopenia; tromboembolismo pulmonar (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective To identify the procoagulant phenomenon in SARS-CoV-2 patients and propose sustainable therapeutic guidance for low-income countries.

Methods A systematic review was conducted. It identified 5 observational studies from a scrutiny from 78 results. 712 patients were examined and the results were grouped according to mortality and severity. The comparison of the groups was interpreted using descriptive statistics.

Results D-dimer values were significantly associated with greater severity and mortality. Prothrombin was associated in some observations with higher mortality, but in terms of severity it was inconclusive.

Conclusion COVID-19 disease has significant procoagulant activity and its timely treatment can alter the prognosis. The explored evidence supports sustainable methods. More evidence is needed to improve management. An early systematic approach to patients with sustainable therapeutic measures tailored to the health system is recommended.

Key Words: Anticoagulation; COVID-19; D-dimer; low-molecular-weight heparin; unfractioated heparin; thrombocytopenia; pulmonary thromboembolism (*source: MeSH, NLM*).

AG: MD. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Campus Santiago. anthjguterrez@gmail.com
LL: MD. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. luislopezabala@gmail.com
MM: MD. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Campus Santiago. melaniemorontaf@gmail.com
OF: MD. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. osirisafb@gmail.com
RL: MD. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. raulf.lopezf@gmail.com
DA: MD. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. dannyjosea@gmail.com
FT: MD. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Campus Santiago. fiodortejada@gmail.com
FW: MD. Internista-Cardiólogo. SODOCARDIO. Santo Domingo, República Dominicana. wardenreal@gmail.com
PL: MD. Internista-Cardiólogo. Clínica Corominas. Santiago, República Dominicana. persioLopez@gmail.com
FC: MD. Internista-Cardiólogo - Hemodinamista. Clínica Corominas. Santiago, República Dominicana. fcolon6322@gmail.com

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una afección provocada por el virus del síndrome respiratorio agudo de coronavirus 2 (SARS-CoV-2), considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia, desde marzo de este año (1). Al inicio, los reportes se centraban en los hallazgos de falla respiratoria hipoxémica con ventilación invasiva. Empero, actualmente se reportan complicaciones hemostáticas súbitas con tendencia al aumento de mortalidad. Por ello, muchos centros clínicos han diseñado guías de tratamiento basadas en opinión de expertos con opciones terapéuticas eficaces, pero mínimamente costo-eficientes, para sistemas de salud en países en desarrollo.

Esta revisión busca demostrar, a partir de la evidencia recolectada, este mortal fenómeno procoagulante del SARS-CoV-2 y proponer una orientación terapéutica manteniendo un estándar de sostenibilidad.

MÉTODO

Para determinar el pronóstico de mortalidad y severidad se desarrolló una revisión sistemática utilizando los motores de búsqueda PubMed y Google Scholar. Los términos MeSH usados fueron “Coronavirus” y “Pulmonary embolism”. En dicha búsqueda se hallaron 71 artículos publicados que abarcaban el período comprendido entre el 31 de diciembre 2019 y el 27 de abril 2020, con excepción de los resultados obtenidos de la opinión de expertos. Refiérase a la Figura 1 para explorar el proceso de selección sin considerar la intervención según PICO.

De los cinco estudios seleccionados para esta revisión, uno de ellos fue de tipo prospectivo, mientras que los cuatro restantes fueron retrospectivos, todos de procedencia china. Tres de cinco estudios fueron realizados en Wuhan, (Han H, Zhou F, Wu C), 1 de 5 en Fuyang (Gao Y) y 1 de 5 en Tongji (Tang N). El estudio de Han H añadió un grupo control a su análisis utilizando una recolección

prospectiva. Dicho estudio, por su naturaleza, tiende a un sesgo de seguimiento, pero se descarta por la condición intrahospitalaria. Los demás son estudios de cohortes retrospectivos que pueden presentar sesgos de memoria, descartados al optar por variables objetivas no dependientes del paciente.

En sus estudios, Han H, Zhou F, Gao Y, Wu C y Tang N incluyeron 94, 191, 43, 201 y 183 pacientes respectivamente. Ellos incluyeron pacientes mayores de edad (≥ 18 años) con diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR.

RESULTADOS

Los resultados de interés en estos estudios mostraron datos relevantes sobre el valor predictivo-pronóstico de los marcadores de coagulación en cuanto a muerte o severidad por COVID-19. Tanto el dímero D como el tiempo de protrombina (TP) figuraron en los estudios mostrando cambios significativos.

Tres de cinco estudios demostraron mortalidad relacionada con dímero D (Tabla 1). Todos los estudios fueron significativos ($p \leq 0,05$) para discriminación de severidad y mortalidad según niveles del dímero D. Han H mostró valores polarizados, con los que se halló una media de 19,1 $\mu\text{g/mL}$ en pacientes en estados severos (DE 35, 48) en contraste con la media de 2,1 $\mu\text{g/mL}$ de pacientes en estados no severos (DE 2,88). Todas las referencias concordaron con el dímero D como estimador de severidad y mortalidad.

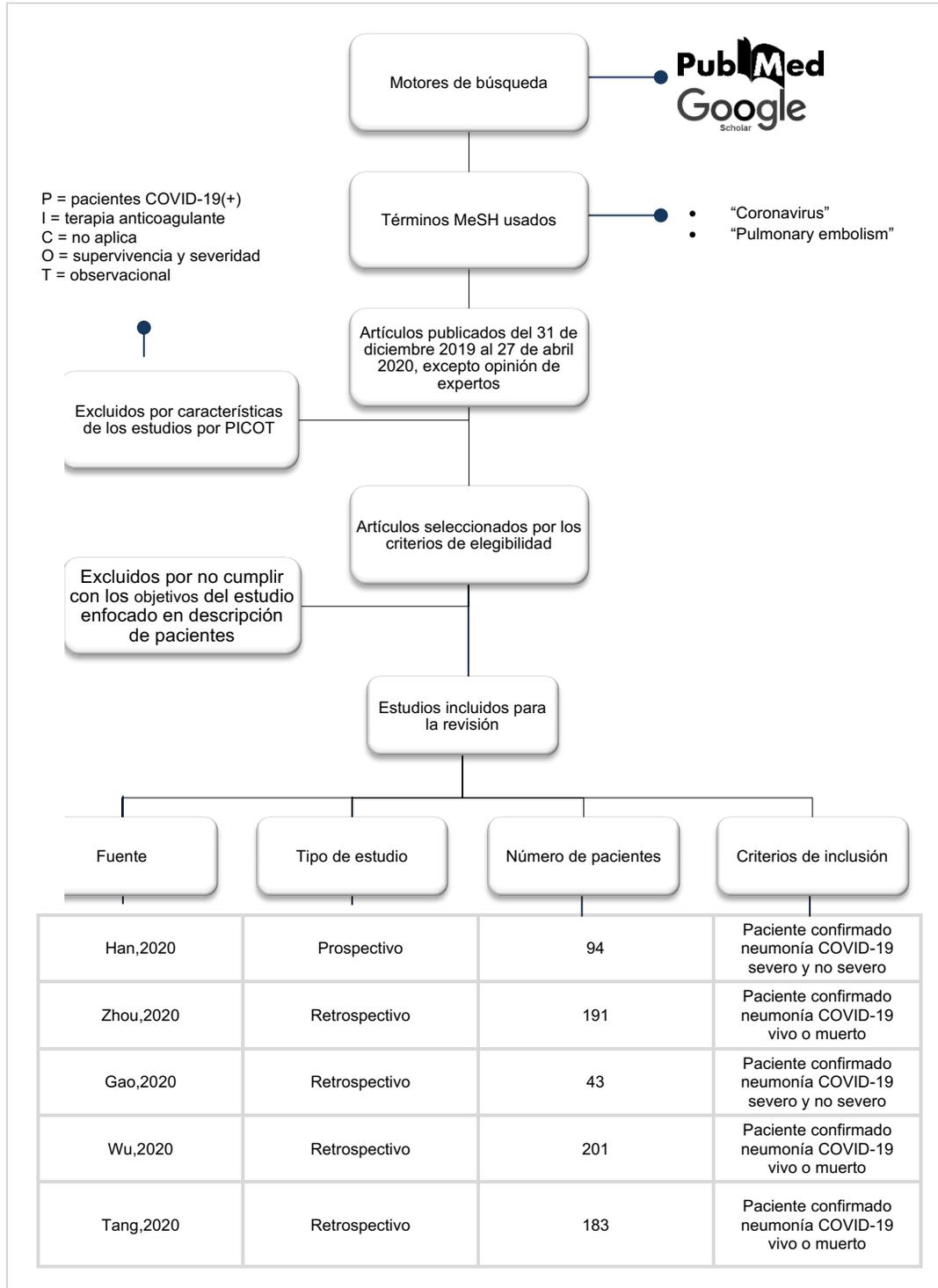
Hubo dos de cinco estudios que coincidieron con que el TP fue significativo ($p \leq 0,05$) para discriminar mortalidad. Igualmente, hubo discrepancia en 1 de 5 estudios, pero ninguno demostró diferencias significativas entre los pacientes severos vs. no severos. Zhou ilustra que $\text{TP} \geq 16$ s es factor de riesgo asociado a muerte intrahospitalaria (OR 4,6 $p < 0,019$).

Tabla 1. Resumen estadístico que compara parámetros bioquímicos significativos según mortalidad y severidad

Parámetros	Han,2020 ¹ (N=94)		Zhou,2020 ² (N=191)		Gao,2020 ³ (N=43)		Wu,2020 ⁴ (N=201)		Tang,2020 ⁵ (N=183)	
	Severo	No severo	Muerto	Vivo	Severo	No severo	Muerto	Vivo	Muerto	Vivo
Dímero D ($\mu\text{g/mL}$)	19,1 \pm 35,5	2,1 \pm 2,9	5,2 IQR (1,5 – 21,1)	0,6 IQR (0,3 – 1,0)	0,5 IQR (0,3 – 0,9)	0,2 IQR (0,2 – 0,3)	4,0 IQR (1,0 – 11,0)	0,5 IQR (0,3 – 1,2)	2,1 IQR (0,8 – 5,3)	0,6 IQR (0,4 – 1,3)
			p<0,0001		p=0,0007		p=0,001		p<0,001	
Tiempo de protrombina (segundos)	12,7 \pm 1,1	12,2 \pm 0,9	12,1 IQR (11,2 – 13,7)	11,4 IQR (10,4 – 12,6)	11,3 \pm 1,4	12,0 \pm 1,2	11,6 IQR (11,1 – 12,5)	11,8 IQR (11,0 – 12,5)	15,5 IQR (14,4 – 16,3)	13,6 IQR (13,0 – 14,0)
			p=0,0004		p=0,068		p=0,87		p<0,001	

¹Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;0(0); 22Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *TheLancet*. 2020; 395(10229):1054-1062; 3Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020; 4Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020; 5Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, & Sun Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*

Figura 1. Diagrama de flujo de escrutinio de evidencia



DISCUSIÓN

El dímero D mostró ser un predictor de activación excesiva de la coagulación, alcanzando valores de sensibilidad

del 76,9% y especificidad del 94,9% cuando se usa un valor de corte de 3,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2). Como predictor de mortalidad intrahospitalaria, el valor óptimo de corte es 2,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, con una sensibilidad y especificidad de 92,3% y

83,3% (3). Sobre el TP se recomienda cercana observación en pacientes de alto riesgo. Los resultados muestran que los marcadores hemostáticos tienen un valor predictivo-pronóstico que es relevante para la muerte o severidad de pacientes con neumonía por COVID-19. Partiendo de los resultados y de una revisión exhaustiva de evidencia, se proponen medidas terapéuticas sostenibles.

Intervención por perfil de coagulación del paciente COVID-19

Perfil hemostático en pacientes COVID-19

La inflamación severa que presentan los pacientes COVID-19 facilita el estado de hipercoagulabilidad (4). En los infectados manejados con anticoagulantes, la incidencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) sigue reflejando alta trombogenicidad (5). Los dos mecanismos establecidos son los siguientes: primero, activación del sistema hemostático como efecto colateral del reconocimiento viral y disfunción endotelial producto de la inflamación y/o eventos mecánicos (4,6). Adicionalmente, las evidencias muestran una alteración en el perfil de coagulación de pacientes con COVID-19 que supondría una triplicación del dímero D (5,7). Sin embargo, existe controversia en su uso para diagnosticar TEP en pacientes que solo presentan fiebre, tos, disnea y están hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (8). Otros hallazgos asociaron dímero (D > 1,0 µg/mL) y alto puntaje de la escala SOFA con mayor mortalidad, lo que cuestiona la causa de estas muertes (4). Asimismo, el TP aumentó hasta 14% sobre los valores normales (7,9) y el fibrinógeno se elevó hasta tres veces desde su valor basal (5). También se reportaron plaquetas en el punto superior del rango, pero un metaanálisis reveló disminución de hasta cinco veces en enfermedad grave (6,9).

Terapia farmacológica por anticoagulación

Las recomendaciones actuales de trombopprofilaxis en pacientes COVID 19 se basan en guías clínicas de embolismo pulmonar. El uso de anticoagulantes resultó conveniente para disminuir mortalidad y mejora del pronóstico en pacientes severos (10).

Múltiples estudios reflejan beneficios al usar heparina de bajo peso molecular (HBPM), que demuestra mejores resultados que los de la heparina no fraccionada (HNF) a corto plazo (11). En términos de costo-beneficio, la HNF ha requerido el consumo de US\$88,4 vs. US\$69,1 de HBPM (12). Sabiendo esto, la dosis de HBPM varía según conteo plaquetario. Para pacientes entre 50–100 x 10⁹/L se recomienda dosis terapéutica y aquellos entre 30–50 x 10⁹/L requerirían una reducción del 50%. Por debajo de 30 x 10⁹/L se recomienda HBPM en dosis profiláctica

y transfusión plaquetaria (13). Por el contrario, estudios niegan beneficio de HBPM en prevención de TEP (14).

Anticoagulación profiláctica en contexto dímero D normal/elevado

Según la guía del Hospital General de Massachusetts, todo paciente hospitalizado por COVID-19, confirmado o sospechoso, debe recibir trombopprofilaxis con HBPM en ausencia de contraindicaciones. HBPM es recomendada sobre HNF para minimizar complicaciones como trombocitopenia y exposición al proveedor de atención médica (15), a pesar de que estudios no demuestran diferencias en eficacia (OR 0,7; IC 95%, 0,3-1,8) entre ambos en TEP y trombosis venosa profunda (TVP). La sugerencia de HNF para países en vías de desarrollo se debe a una mayor disponibilidad para su reversión, aunque demande mayor monitorización (16,17). Para su uso, es importante considerar anomalías en la coagulación y la presencia de sangrado activo, como sugiere la Sociedad Americana de Hematología en COVID-19, suspendiendo solo si el recuento plaquetario es inferior a 25 x 10⁹/L, o fibrinógeno menor a 0,5 g/L (18).

Anticoagulación terapéutica en contexto dímero D elevado

Un estudio de limitada validez observó alta incidencia de TVP y TEP en pacientes severos con dímero D elevado. Mantuvo menor valor aquel grupo que recibió tratamiento en dosis terapéutica vs. profiláctica; considerándose la instauración de régimen terapéutico lo antes posible (5).

Aunque HNF demostró un perfil terapéutico parecido a HBPM, la necesidad de monitorización, mayor tasa de sangrado y riesgo a exposición por parte del personal de salud, lo delegan como fármaco de segunda línea (19,20). La dosis de mantenimiento a infusión continua consiste en administración intravenosa de 5000 U inicial y 20 000 a 40 000 U por 24 h. La dosis de mantenimiento a infusión seriada es 10 000 U inicial y 5000 a 10 000 U c/4 - 6 h (21).

El monitoreo de heparina depende del tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPT). De hecho, el ajuste de dosis de heparina influye en el rango objetivo del TPPT (22). De igual forma, estudios han concluido que la anticoagulación terapéutica con anti-Xa es beneficiosa. Sin embargo, el TPPT representa una medida costo-eficiente a pesar de sus limitaciones para controlar la idoneidad del tratamiento con heparina (23,24).

Medidas para la reversión de heparina

La protamina es el antídoto de la HNF, que la neutraliza en aproximadamente cinco minutos (25). Visto esto, pacientes adultos contemplan esquemas de 1,0 a 1,5 mg por 100 U de heparina sin exceder 50 mg, siendo monitorizados cada 24 h (26). Para disminuir el riesgo de sangrado, si hubo

cambios en la terapia, se debe esperar entre 12 h y 24 h, dependiendo de la frecuencia de administración de heparina y el TPT. Se debe tener en cuenta el tiempo entre la aplicación de heparina y la administración de protamina, puesto que demandará una dosificación distinta según el intervalo. De 1-2 h entre los eventos requerirán 1,0-1,5 mg/100 U de heparina, 30-120 minutos demandaría 0,5-0,75 mg/100 U de heparina y >2 h necesitaría 0,25-0,375 mg/100 U de heparina, siempre considerando sus efectos adversos (27,28).

Sospecha de TVP en paciente COVID-19

Abordaje del paciente COVID-19

Para diagnosticar TVP debe existir evidencia clínica sugestiva, confirmación con ecografía venosa Doppler y ecocardiografía. El Doppler venoso resulta beneficioso en pacientes COVID-19 que yacen en cama por más de 3 días con dolor asimétrico en miembros inferiores e hinchazón unilateral o bilateral (4). A los pacientes con COVID-19 estables y controlados que tengan aumento súbito de los niveles de dímero D se les debe confirmar TVP por ecografía venosa Doppler en miembros inferiores bilateralmente (4,8).

La HBPM se considera en el tratamiento inicial de los pacientes con TVP. Ensayos clínicos demostraron los beneficios del uso de heparina por peso del paciente; entre ellos, se destaca que, tras su administración, se alcanzó un umbral terapéutico más rápido y los pacientes presentaron menor cantidad de complicaciones (29). Además, disminuye la incidencia de eventos si es utilizado como medida profiláctica para TVP (11); asimismo, posee similar efectividad y tolerancia que la HNF intrahospitalaria para el tratamiento de TVP (20). Dentro de los fármacos de primera línea se recomienda la enoxaparina 1,0 mg/kg c/12 h o 1,5 mg/kg c/24 h.

Por otro lado, las dosis se deben ajustar a las medidas terapéuticas. Para pacientes ambulatorios con TVP sin datos de TEP, es recomendable 1,0 mg/kg SC cada 12 h, por al menos 5 días. Actualmente no se ha encontrado diferencia significativa en eficacia o seguridad en el uso de enoxaparina cada 12 o 24 h en pacientes ambulatorios con bajo riesgo de TVP. Ahora bien, si el paciente está hospitalizado con TVP, teniendo o no TEP, se recomienda 1,0 mg/kg SC c/12 h o 1,5 mg/kg SC c/24 h, por al menos 5 días (30-32).

Sospecha de TEP en paciente COVID-19

Abordaje del paciente con TEP

Hipoxemia desproporcionada, disfunción aguda del ventrículo derecho o dilatación ventricular derecha evidenciada por ecocardiografía son algunos de los signos que aumentan la sospecha de TEP (7). Además, hay evidencias de pacientes COVID-19 positivos para TEP que son asintomáticos. Los pacientes que presentan mejora en la

infección y que súbitamente se les empeora el cuadro con hipotensión o paro cardiorrespiratorio (así como con ecografía transtorácica sugestiva de sobrecarga ventricular derecha o hipertensión pulmonar) deben recibir trombólisis de manera inmediata (4).

Posterior a la identificación clínica de TEP, la patología se diagnostica objetivamente a partir de estudios de imágenes. Hay autores que no lo recomiendan debido al riesgo de transmisión por contaminación, así como por la inestabilidad de los pacientes afectados, la cual hace difícil llevarlas a cabo (7). El uso de tomografía computarizada no es específico sin aplicar medio de contraste, pero usarlo aumenta el riesgo de nefropatía inducida por contraste facilitado por disfunción renal previa (8).

El uso de enoxaparina en lugar de HNF resultó en una menor recurrencia de TVP (1,3% vs. 5,4%; $p=0,060$) y TEP (1,3% vs. 4,1%; $p=0,17$), así como una disminución en las complicaciones de los pacientes (2,7% vs. 8,8%; $p=0,026$) (20). Para manejar el TEP, se sugiere enoxaparina 1,0 mg/kg c/12 h o 1,5 mg/kg c/24 h.

Estratificación de riesgo en pacientes con TEP

Los pacientes con alto riesgo de embolismo pulmonar masivo presentan inestabilidad hemodinámica, troponinas elevadas y disfunción ventricular derecha, síntomas asociados a alta mortalidad (32,33). Aquellos con un peso >65 kg deben usar 10 mg de alteplase en bolo y 90 mg en infusión continua durante 2 horas como parte de la terapia fibrinolítica. Para aquellos pacientes <65 kg se sugiere ajustar la dosis por peso. Como alternativa, se puede utilizar estreptoquinasa, 1,5 millones UI en 2 horas; su menor costo la hace más asequible para la población (34).

El tratamiento convencional con activadores recombinantes del plasminógeno tisular (rtPA, por sus siglas en inglés), 100 mg por 2 horas, es otro régimen fibrinolítico disponible para estos pacientes. De igual manera, la estreptoquinasa con dosis de carga de 250 000 unidades por 30 min y luego 100 000 por 12-24 h. En caso de necesitar tratamiento acelerado de las drogas previas, se recomienda rtPA 0,6 mg/kg por 15 minutos (máxima dosis de 50 mg), así como 1,5 millones de UI de estreptoquinasa por 2 horas (35).

Para pacientes con embolismo pulmonar submasivo de riesgo intermedio, caracterizados por estabilidad hemodinámica, troponinas elevadas y disfunción ventricular derecha, usar trombolíticos sistémicos es controversial, por ausencia de estudios con población suficiente, consenso de guías y análisis de riesgo-beneficio. Pacientes >65 kg pueden usar alteplase 10 mg IV en bolo y 40 mg IV en infusión por 2 h. En caso de que el paciente sea <65 kg, se recomienda ajustar dosis por peso (32,34).

Los pacientes con embolismo pulmonar no masivo o de bajo riesgo son caracterizados por parámetros clínicos

con o sin disfunción ventricular derecha y elevación de las troponinas; para ellos, se recomienda un tratamiento anticoagulante ambulatorio (36).

Otras recomendaciones para pacientes COVID-19
Observaciones generales

Interacción con fármacos COVID-19

Se hace necesario valorar posibles interacciones farmacológicas entre la terapia experimental para el virus y el tratamiento de posibles complicaciones. En la Tabla 2 se presentan interacciones de fármacos empleados en el algoritmo de tratamiento de anticoagulación.

Transfusión en contexto de trombocitopenia

Pacientes con COVID-19 sin datos de sangrado y recuento plaquetario < 20×10⁹/L califican para transfusión plaquetaria. En caso de ser sometidos a una punción lumbar o presentar sangrado activo, se debe realizar transfusión plaquetaria con recuento de < 50×10⁹/L. En caso de infección severa y terapia de oxigenación por membrana extracorpórea, se recomienda la transfusión plaquetaria con < 80×10⁹/L (37,38). En caso de sangrado incesante y parámetros que indiquen coagulación disminuida, considérese detener transfusión y administrar factor VII recombinante (39,40).

Tabla 2. Interacciones farmacológicas de terapia anticoagulante con fármacos COVID-19 activos

	Atazanavir	Lopinavir/ritonavir*	Remdesivir	Favipiravir	Cloroquina*	Hidroxicloroquina*	Ribavirina	Tocilizumab	Interferón-beta
Apixabán/rivaroxabán	↑†	↑†	↔	↔	↑‡	↑‡	↔	↓‡	↔
Enoxaparina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Heparina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Estreptoquinasa	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Alteplase	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

†Posible aumento a la exposición frente a la co-medicación; ‡Posible disminución a la exposición frente a la co-medicación; ↔No efecto significativo; *Incrementan intervalo QT; †No deberían ser co-administradas; ‡Pueden tener interacción débil.

Uso de anticoagulantes orales en pacientes COVID-19

Se ha descrito que el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) promueve mayor adherencia al tratamiento. Tienen un perfil terapéutico similar a otros anticoagulantes parenterales, aunado a menor mortalidad en pacientes con eventos tromboembólicos agudos (33,41). Estudios proponen que el rivaroxabán es mejor que la enoxaparina para tromboprofilaxis en pacientes graves, pues el primero reduce el riesgo de TEP, pero aumenta el riesgo de sangrado (42). Su dosis recomendada es 15 mg cada 12 horas por tres semanas y luego ajustar a 20 mg cada 24 horas, así como el uso de apixabán 10 mg cada 12 h por siete días y luego 5 mg cada 12 horas (35). En cuanto a warfarina, su uso aislado ha sido desplazado por ACOD en el tratamiento de TEP (43). No obstante, en pacientes COVID-19 se prefiere la anticoagulación parenteral en lugar de los ACOD y anticoagulantes dependientes de vitamina K (AVK). Estos últimos mostraron inestabilidad de TP e INR debido a variabilidad del metabolismo

de vitamina K, dieta, ayuno, medicamentos, insuficiencia hepática e insuficiencia cardíaca (44,45). La interrupción del tratamiento anticoagulante se asocia a mayor mortalidad y complicación tromboembólica de rebote (46).

Situaciones especiales

Dentro de las situaciones que pueden demandar modificación del tratamiento están: falla renal, según aclaramiento de creatinina (CrCL), falla hepática por criterio Child-Pugh y obesidad conforme al índice de masa corporal (IMC). La Tabla 3 ofrece un desglose detallado de las consideraciones y recomendaciones para cada situación.

La infección por SARS-CoV-2 demuestra una importante actividad procoagulante y su tratamiento oportuno podría alterar drásticamente el pronóstico. Dentro de las opciones terapéuticas, la evidencia descrita avala métodos costo-eficientes para consideración individualizada de los casos. Esto promueve una gobernanza de sistemas de salud pública vulnerables con equidad basada en evidencia (49) ♣

Tabla 3. Ajuste de terapia farmacológica según complicaciones del paciente

Fármaco	Dosis	Falla renal			Falla hepática			Obesidad	
		Leve 50-80 mL/min	Moderada 30-50 mL/min	Severa <30 mL/ min	Leve Child– Pugh Clase-A	Moderada Child– Pugh Clase-B	Severa Child–Pugh Clase-C	Leve- moderada Clase 1-2 30-40 IMC	Mórbida Clase 3 ≥40 IMC
Trombólisis									
Alteplase	10 mg IV en bolo + 90 mg IV en infusión por 2 h.	†No ajuste dosis ^a	†No ajuste dosis ^a	†No ajuste dosis ^a	†No ajuste dosis ^a	†No ajuste dosis ^a	†No ajuste dosis ^a	†No ajuste dosis ^a (0.9 mg/kg)	ε
Heparinas									
Hnf	T: DC: 80 U/kg IV; DM: 18/U/kg/h IV	†No ajuste dosis ^a	†No ajuste dosis ^a	†No ajuste dosis ^a	ε	ε	†No ajuste dosis ^f	†No ajuste dosis ^g	†7,500 U SC c/8 h ^g .
Enoxaparina	P: 1mg/kg SC c/24 h T: 1.5 mg/kg SC c/24 h	No ajuste dosis ^a	†No ajuste dosis ^a	†1 mg/kg SC c/24 h; 0.66 mg/kg c/12 h ^a	†No ajuste dosis ^d	†No ajuste dosis ^a	†No ajuste dosis ^f	†P: 0.4-0.5 mg/kg c/24 h; 0.5 mg/ kg c/12 h ^h 40 mg SC c/12 h ^a †T: 1mg/kg c/8 h ^h	†P: 0.75 mg/ kg c/12 h 60 mg c/12 h ^a
ACOD									
Apixabán	P: 2.5 mg VO c/12 h T: 10 mg VO c/12 h	†No ajuste dosis ^a	†No ajuste dosis ^a	†No reco- menda- do ^c	†No ajuste dosis ^{e,f}	†No ajuste dosis ^{e,f}	◊Con-tra- indicado ^{a,e,f}	†No ajuste dosis ⁱ	ε
Rivaroxabán	P: 10 mg VO c/24 h T: 15 mg VO c/12 h	†No ajuste dosis ^a	†P: 7.5 mg VO c/24 h ^b	†No reco- menda- do ^c	†No ajuste dosis ^f	†Contrain- dicado ^{a,f}	◊Con-tra- indicado ^{a,f}	†No ajuste dosis ⁱ	†No reco- menda- do ⁱ

†Corrección aceptada; ‡Datos contradictorios en diversos estudios; εDatos insuficientes; ◊Contraindicación aceptada.

^aRibic C, Crowther M. Thrombosis and anticoagulation in the setting of renal or liver disease. *Hematology*.2016;2016(1):188-195

^bSpyropoulos, A. C., Ageno, W., Albers, G. W., Elliott, C. G., Halperin, J. L., Hiatt, W. R., et al.(2018). Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *New England Journal of Medicine*.

^cKearon C, Akl E, Ornelas J, Blaiwas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*.2016;149(2):315-352.

^dTurco, L., de Raucourt, E., Valla, D.-C., & Villa, E. (2019). Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Reports*.

^eByon, W., Garonzik, S., Boyd, R. A., & Frost, C. E. (2019). Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clinical Pharmacokinetics*.

^fQamar A, Vaduganathan M, Greenberger N, Giugliano R. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *Journal of the American College of Cardiology*.2018;71(19):2162-2175

^gRocca, B., Fox, K. A. A., Ajjan, R. A., Andreotti, F., Baigent, C., Collet, J.-P., et al. (2018). Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *European Heart Journal*,39(19),1672–1686f.

^hSherkat Masoum, M., & Emmerton, L. M. (2019). Enoxaparín for thromboprophylaxis in overweight and obese patients: a prescribing audit at a tertiary hospital. *Journal of Pharmacy Practice and Research*,49(4),376–379.

ⁱRumbaugh K, Schmidt L. Venous Thromboembolism Prophylaxis Guidelines[Internet]. Vumc.org. 2018. Available from: https://www.vumc.org/trauma-and-scc/sites/vumc.org/trauma-and-scc/files/public_files/Manual/VTE%20Prophylaxis%20Guideline%20Update%20-%20Final%20Sept%202018.p

Agradecimientos: A Bianca Haddad por la traducción al francés del algoritmo de tratamiento. A Camilla Zorrilla, Laura Cárdenas, Helio Grullón, Yasmín Céspedes, Lisnaldy Ramírez, Judith Vásquez, Coral Vargas, Nelson Martínez y Elías Sebelén por aportes en revisión. Al personal de salud que asume como héroe su rol en esta pandemia.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation report-46 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2020 Mar 6]; Available from: <https://bit.ly/3euZg1X>.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6). DOI:10.1111/jth.14830.
- Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6):1324-9. DOI: 10.1111/jth.14859.
- Zhenguo Z, Chenghong L, Yaolong C., Grigorios G., Zhenlu Z., Jun W., et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. 2020 Jun; 120(6):937-8. DOI:10.1055/s-0040-1710019.
- Llitiós JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020. DOI:10.1111/jth.14869.
- Giannis D, Ziogas, IA, Gianni, P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020; 127(2020):104362. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104362.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(23):2950-73. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- Rouhezamin MR, Haseli S. Diagnosing pulmonary thromboembolism in COVID-19: a stepwise clinical and imaging approach. *Acad Radiol*. 2020; 27(6):896-7. DOI: 10.1016/j.acra.2020.04.023.

9. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(7):1738-42. DOI:10.1111/jth.14850.
10. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5):1094-9. DOI:10.1111/jth.14817.
11. Lynd LD, Goeree R, Crowther MA, O'Brien BJ. A probabilistic cost-effectiveness analysis of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prophylaxis of deep-vein thrombosis following major trauma. *Can J Clin Pharmacol.* 2007 [cited 2020 Mar 2]; 14(2):e215-26. Available from: <https://bit.ly/3el5ktO>.
12. Argenta C, Ferreira MA, Sander GB, Moreira LB. Short-term therapy with enoxaparin or unfractionated heparin for venous thromboembolism in hospitalized patients: utilization study and cost-minimization analysis. *Value in Health.* 2011; 14(5):S89-92. DOI: 10.1016/j.jval.2011.05.017.
13. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, Castaman G, Cerchiara E, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Transfus.* 2019; 17(3):171-80. DOI:10.2450/2018.0143-18.
14. Tufano A, Guida A, Di Minno MN, Prisco D, Cerbone AM, Di Minno G. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with thrombocytopenia or with platelet dysfunction: a review of the literature. *Semin Thromb Hemost.* 2011; Apr; 37(3):267-74. DOI:10.1055/s-0031-1273090.
15. Massachusetts General Hospital. Hematology Recommendations and Dosing Guidelines during COVID-19 [Internet]. Massachusetts General Hospital; 2020 [cited 2020 May 2]. Available from: <https://bit.ly/325eYeR>.
16. Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(3):405-14. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02847.x.
17. Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi AS. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *Clin Ther.* 2007 Nov; 29(11):2395-405. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.11.015.
18. American Society of Hematology. COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions [Internet]. Washington, DC: American Society of Hematology; 2020 [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://bit.ly/3mOhq1x>.
19. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018 Nov 27; 2(22):3198-25. DOI:10.1182/bloodadvances.2018022954.
20. Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH, ASTH DVT Study Group. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2005; 19(3):173-81. DOI:10.1007/s11239-005-1848-x.
21. Drug.com. Herapin Dosage [Internet]. New Zealand: 2019 [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://bit.ly/3kRh49I>.
22. Weitz DS, Weitz JI. Update on heparin: What do we need to know? *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 29(2):199-207. DOI:10.1007/s11239-009-0411-6.
23. Lehman CM, Frank EL. Laboratory monitoring of heparin therapy: partial thromboplastin time or anti-Xa assay? *Laboratory Medicine.* 2009; 40(1):47-51. DOI:10.1309/LM9NJGW2Z2IOLPHY6.
24. Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG, Harris NS, Johns TE, Zumberg MS. Activated partial thromboplastin time versus antifactorial-Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(7-8):861-8. DOI:10.1345/aph.1Q161.
25. Prescribers' Digital reference. Protamine sulfate - Drug summary. [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://bit.ly/3l36ZGA>.
26. Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. Center for Biotechnology and Interdisciplinary Studies. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2016; Jun 1; 21:1372-92. DOI:10.2741/4462.
27. Medscape. Protamine (Rx) [Internet]. [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://bit.ly/3oMYphD>.
28. Sokolowska E, Kalaska B, Miklosz J, Mogielnicki A. The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology.* 2016; 12(8):897-909. DOI:10.1080/17425255.2016.1194395.
29. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999; 131(9):874-81. DOI:10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00002.
30. Drugs.com. Enoxaparin Dosage [Internet]. New Zealand: Drugs.com; 2020 [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://bit.ly/384tCag>.
31. Hacobian M, Shetty R, Niles CM, Gerhard-Herman M, Vallurupalli N, Baroletti S, et al. Once daily enoxaparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism: a case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010; 16(1):21-5. DOI:10.1177/1076029608330009.
32. Chodakowski JD, Courtney DM. Pulmonary embolism critical care update: prognosis, treatment, and research gaps. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(6):540-546. DOI:10.1097/MCC.0000000000000558.
33. Schindewolf M, Weitz JI. Broadening the Categories of Patients Eligible for Extended Venous Thromboembolism Treatment. *Thromb Haemost.* 2020; 120(1):14-26. DOI:10.1055/s-0039-3400302.
34. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31(5):1057-63. DOI:10.1016/s0735-1097(98)00068-0.
35. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G, Harjola V et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal.* 2020; 41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
36. Leibfried M, Falbaum S, Palumbo J. Treatment of Pulmonary Embolism. *US Pharm.* 2018 [cited 2020 Mar 2]; 43(7):HS-2-HS12. Available from: <https://bit.ly/388WJZV>.
37. Association of Chest Physician CM, Critical CM, Chinese TS, Doctor Association, Chinese Medical Association. Recommendations for clinical application of extracorporeal membrane oxygenation in adults severe acute respiratory failure. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases.* 2019; 42(9):660. DOI: 10.3760/cma.j.isn.1001-0939.2019.09.006.
38. Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z. People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine; Chinese Society on Thrombosis and Haemostasis. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res.* 2020 [cited 2020 Mar 2]; 7:19. Available from: <https://bit.ly/3kRbEM3>.
39. Marina I, James B. Management of thrombocytopenia. *F1000prime Rep.* 2014; 6:45. DOI:10.12703/P6-45.
40. Holme PA, Tjønnfjord GE, Batorova A. Continuous infusion of coagulation factor concentrates during intensive treatment. *Haemophilia.* 2018; 24(1):24-32. DOI:10.1111/hae.13331.
41. Wysokinski W, Houghton D, Casanegra A, Vlazny D, Bott-Kitslaar D, Froehling D, et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *American Journal of Hematology.* 2018; 94(11):1185-92. DOI:10.1002/ajh.25604.

42. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013; 368:513-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1111096.
43. Kearon C, Akl E, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2016; 149(2):315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
44. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6):1320-23. DOI:10.1111/jth.14871.
45. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med*. 2020:1-3. DOI:10.1007/s11739-020-02331-1.
46. Cavallari I, Ruff CT, Nordio F, Deenadayalu N, Shi M, Lanz H, et al. Clinical events after interruption of anticoagulation in patients with atrial fibrillation: An analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol*. 2018 Apr 15; 257:102-107. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.065.
47. De Young E, Minocha J. Inferior vena cava filters: guidelines, best practice, and expanding indications. *Seminars Intervt Radiol*. 2016;33(2):65-70.
48. British Committee for Standards in Haematology Writing Group, Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol*. 2006; 134(6):590-5. DOI:10.1111/j.1365-2141.2006.06226.x.
49. Labonté R. Health systems governance for health equity: critical reflections. *Rev. Salud Pública (Bogotá)*. 2010 [cited 2020 Mar 2]; 12(1):62-76. Available from: <https://bit.ly/2TMS6wi>.