

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN LA ARGENTINA

FERNANDO J. VAZQUEZ¹, JORGE KORIN², ENRIQUE M. BALDESSARI³, FEDERICO J. CAPPARELLI⁴, PAULA GUTIERREZ⁵, CARLOS PALE⁶, FLORENCIA BOCANEGRA⁷, BEATRIZ GRAND⁸, DIANA PENCHASKY⁹, MARÍA MÓNICA GONZALEZ ALCÁNTARA¹⁰, MARÍA SOL PRÉMOLI¹¹, ALDO TABARES¹², NÉSTOR WAINSTEIN¹³, DIEGO ODETTO¹⁴, CARLOS VACCARO¹⁵, ELENO MARTÍNEZ AQUINO¹⁶, OLGA CUMPIAN¹⁷, VERÓNICA FALABELLA¹⁸, SANTIAGO ANTUEL GARCÍA¹⁹, JOSÉ SAADI²⁰, MARIANA SICCARDI¹¹, ESTEBAN GÁNDARA²¹

¹Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, ²Hematología, Sanatorio Los Arcos, Buenos Aires, ³Departamento de Medicina Interna, Fundación Favalaro, Buenos Aires, ⁴Departamento de Medicina Interna, FLENI, Buenos Aires, ⁵Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁶Clínica Médica, Sanatorio Las Lomas, San Isidro, ⁷Clínica Médica, Hospital Italiano de Mendoza, ⁸Departamento Materno Infantil, Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires, ⁹Sección Hematología, Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires, ¹⁰División Obstetricia, Hospital Juan A. Fernández, ¹¹Hospital Español de Rosario, Santa Fe, ¹²Servicio de Medicina Vascular y Trombosis, Hospital Privado Universitario de Córdoba, ¹³Medicina Interna y Terapia Intensiva, Instituto FLENI, Buenos Aires, ¹⁴Sección de Oncología Ginecológica, Servicio de Ginecología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ¹⁵Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires, ¹⁶Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Franchin, Buenos Aires, ¹⁷Servicio de Hematología, Hospital Español de Mendoza, ¹⁸Clínica Médica, Sanatorio Santa Isabel, Buenos Aires, ¹⁹Hematología y Hemoterapia, Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata, ²⁰Servicio de Ginecología, Sección Oncológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, ²¹Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata, Argentina

Resumen Si bien la incidencia es incierta, algunos reportes de caso sugieren que la infección por COVID 19 se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso. Sugerimos iniciar trombopprofilaxis a todos los pacientes hospitalizados por síntomas asociados con una infección por COVID-19, a menos que esté contraindicado, con enoxaparina 40 mg SC diariamente si el *clearance* de creatinina es mayor a 30 ml/min.

Palabras clave: COVID -19, profilaxis, trombosis venosa, tromboembolismo de pulmón, anticoagulantes, heparina

Abstract *Recommendations for the use of thromboprophylaxis in hospitalized patients with COVID-19 in Argentina.* Although the incidence is uncertain, some case reports suggest that COVID 19 infection is associated with an increased risk of venous thromboembolism. We suggest starting prophylactic anticoagulant therapy for all patients hospitalized with a symptomatic infection with COVID-19, unless contraindicated, with enoxaparin 40 mg SC daily if creatinine clearance is greater than 30 ml/min.

Key words: COVID-19, prophylaxis, venous thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulant drugs, heparin.

Si bien la incidencia es incierta, algunos informes de caso sugieren que la infección por COVID-19 se asociaría con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso¹⁻³. El riesgo impresiona estar aumentado en los pacientes admitidos en terapia intensiva⁴. Un número significativo de los pacientes con COVID-19 suele ser catalogado como de alto riesgo trombótico durante su

internación^{5, 6}. Los niveles de dímero-D seis veces por encima del límite de la normalidad se han asociado con un aumento del riesgo de muerte, coagulación intravascular diseminada (CID) y falla multiorgánica^{6, 7}.

Estrategias de trombopprofilaxis

El uso de una dosis profiláctica de heparina debe evaluarse^{8, 9} en todos los pacientes (incluidos aquellos no críticos) que requieren hospitalización por COVID-19. Datos de baja calidad metodológica sugieren que la heparina de bajo peso molecular o la no fraccionada en dosis profilácticas pueden ser beneficiosas, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad más grave y dímero-D más de 6 veces sobre el límite superior de la normalidad¹⁰.

Recibido: 23-IV-2020

Aceptado: 12-V-2020

Dirección postal: Esteban Gándara, Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado de Comunidad, Córdoba 4545, 7600 Mar del Plata, Argentina

e-mail: gandara.esteban@gmail.com

La tromboprofilaxis farmacológica debe ser usada en ausencia de contraindicaciones, como el sangrado activo, o un recuento de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/l$. El uso de enoxaparina también reduce los contactos requeridos para la administración de la droga, al ser comparada con la heparina no fraccionada¹¹.

La evaluación del riesgo de uso de la profilaxis debe ser llevada a cabo de acuerdo con los protocolos nacionales y tratando de valorar el riesgo de sangrado específico de esta población^{3,8,9,11,12}. Sugerimos iniciar tromboprofilaxis a todos los pacientes con COVID-19, a menos que esté contraindicado, con:

Enoxaparina 40 mg SC diariamente si el *clearance* de creatinina es mayor a 30 ml/min.

La profilaxis en aquellos con pesos extremos (< 40kg o >100kg) o falla renal con *clearance* menor a 30 ml/min debe ser evaluada por profesionales con experiencia de situaciones complejas en trombosis⁸. Debemos aclarar que esta recomendación puede cambiar en vista de la evolución de la enfermedad y conforme vayan surgiendo datos sobre la efectividad de las estrategias anticoagulantes en estos pacientes.

Situaciones especiales

En pacientes que se encuentren recibiendo antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes de acción directa sugerimos considerar su cambio a heparina de bajo peso molecular o no fraccionada, especialmente si son candidatos a recibir o se encuentran recibiendo sarilumab (actividad sobre citocromo P450), atazanavir o lopinavir/ritonavir^{11,13}.

Conclusiones

Si bien la incidencia es incierta, para prevenir eventos tromboembólicos, sugerimos iniciar tromboprofilaxis con enoxaparina SC 40 mg/día en todos los pacientes hospitalizados por síntomas de COVID-19, a menos que esté contraindicado.

Conflicto de intereses: Fernando Vázquez, Enrique Baldessari, Diana Penchasky y Aldo Tabares declaran haber recibido becas de Sanofi Aventis para asistir a congresos médicos y honorarios como oradores de capacitación; Esteban Gándara declara haber recibido becas de Sanofi SA para asistir a congresos médicos y honorarios de Bayer como orador sobre rivaroxaban; Jorge Korin es miembro del *Advisory Board* de Bayer para rivaroxaban en la Argentina; Beatriz Grand declara que ha participado del *Advisory Board* nacional (noviembre 2018) e internacional (marzo 2019) de

heparinas de bajo peso molecular; honorarios por charlas docentes y becas para congresos de Sanofi Aventis. El resto de los autores, ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067>
2. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
3. Xu J-F, Wang L, Zhao L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Research Square* 2020. En: <https://www.researchsquare.com/article/rs-18340/v1>; consultado abril 2020.
4. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
5. Wang T, Chen R, Liu Ch, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematology* 2020; S2352. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
6. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
7. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844-7.
8. Vázquez FL, Korin J, Baldessari EM, et al. Recomendaciones actualizadas para profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en Argentina. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 69-80.
9. COVID-19. Subcomité de Hemostasia y Trombosis. Sociedad Argentina de Hematología. 2020. En: <http://www.sah.org.ar/n35.asp> (2020); consultado abril 2020.
10. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
11. American Society of Hematology. covid-19 and vte/anticoagulation: frequently asked questions. 2020. En: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>; consultado abril 2020.
12. Thachil J, Tang N, Gaudo S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemostasis*. En: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14810>; consultado abril 2020.
13. Dubin A. Recomendaciones para la administración de heparina en la enfermedad crítica por COVID-19. En: Ampliación de las recomendaciones sobre el uso de heparina y corticoides. Recomendaciones COVID19 SATI. MSA. En: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001901cnt-ampliacion-recomendaciones-sati.pdf>; consultado abril 2020.