

# Tromboprofilaxis, anticoagulación y coagulopatía en tiempos de pandemia: recomendación de la ACATA, ACMI, SCC CCV y ACMV

## *Thromboprophylaxis, anticoagulation and coagulopathy in times of pandemic: The ACATA, ACMI, SCC CCV and ACMV recommendation.*

Juan E. Gómez-Mesa<sup>1,2,3,4\*</sup>, Ana C. Montenegro<sup>3,5,6</sup>, Kenny M. Gálvez<sup>3,7,8</sup>, Dora I. Molina<sup>3,8,9,10</sup>, Gilberto Amed-Castillo<sup>3,4,11,12</sup>, Luis E. Echeverría<sup>3,4,13</sup>, María-Claudia Montes<sup>1,2</sup> y Stephania Galindo-Coral<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Fundación Valle del Lili, Cali; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Icesi, Cali; <sup>3</sup>Asociación Colombiana de Anticoagulación, Tromboprofilaxis y Antitrombosis (ACATA), Bogotá; <sup>4</sup>Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SCC CCV), Bogotá; <sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna, Fundación Santa Fe, Bogotá; <sup>6</sup>Asociación Colombiana de Medicina Vascular (ACMV), Bogotá; <sup>7</sup>Servicio de Hematología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; <sup>8</sup>Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI), Bogotá; <sup>9</sup>Servicio de Medicina Interna, Institución Prestadora de Servicios de Salud Médicos Internistas de Caldas, Manizales; <sup>10</sup>Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales; <sup>11</sup>Servicio de Cardiología, Centro Médico Imbanaco, Cali; <sup>12</sup>Servicio de Cardiología, Cardioprevent, Cali. Colombia

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) puede predisponer a tromboembolia venosa o trombosis arterial debido a una respuesta inflamatoria aumentada, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular diseminada; hasta en un 20 a 50% de pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen alteraciones hematológicas relacionadas con coagulopatía (dímero D elevado, tiempo de protrombina prolongado, trombocitopenia y/o fibrinógeno bajo). Evaluaciones post mortem evidencian depósitos tromboticos microvasculares típicos, ricos en plaquetas en vasos pequeños de pulmones y otros órganos. **Objetivo:** Brindar una aproximación práctica y actualizada en el manejo del paciente con riesgo elevado o que presentan eventos tromboembólicos en el marco de la actual pandemia por COVID-19. **Material y métodos:** Se realizó una revisión narrativa que incluyó estudios observacionales descriptivos. Se efectuó una búsqueda de la literatura de evidencia médica en diferentes buscadores como Science Direct y PubMed, usando las palabras claves “thromboprophylaxis”, “anticoagulation”, “thrombosis”, “anticoagulant”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “coronavirus”. Posteriormente se escribieron las recomendaciones generales referentes al tema. **Conclusiones:** Existen diferentes formas en las que la pandemia por COVID-19 puede predisponer al desarrollo de enfermedades tromboticas o tromboembolicas, el efecto directo o indirecto de este virus relacionado con la tormenta de citocinas que precipita el inicio del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y predispone al desarrollo de eventos tromboticos; también las intervenciones disponibles pueden tener interacciones farmacológicas con antiagregantes y/o anticoagulantes.

**Palabras clave:** Tromboprofilaxis. Anticoagulación. Trombosis. Anticoagulantes. COVID-19. Coronavirus.

## Abstract

**Introduction:** Coronavirus 19 infection can predispose to VTE or arterial thrombosis due to a heightened inflammatory response, hypoxia, immobility and DIC. Up to 20-50% of hospitalized patients with COVID-19 have hematological disorders

### Correspondencia:

\*Juan E. Gómez-Mesa

E-mail: [juan.gomez.me@fvl.org.co](mailto:juan.gomez.me@fvl.org.co)

Fecha de recepción: 17-09-2020

Fecha de aceptación: 21-12-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000095

Disponible en internet: 07-01-2022

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(6):539-547

[www.rccardiologia.com](http://www.rccardiologia.com)

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

related to coagulopathies (elevated D-dimer, prolonged PT, thrombocytopenia and/or low fibrinogen). Post-mortem examinations show typical platelet-rich microvascular thrombotic deposits in the small vessels of the lungs and other organs.

**Objective:** To provide a practical, updated approach to the treatment of patients at high risk for or with ongoing thromboembolic events in the current COVID-19 pandemic setting. **Material and methods:** A narrative review was performed including descriptive observational studies. A search of the medical evidence literature was carried out in different search engines such as ScienceDirect and PubMed, using the following key words: “thromboprophylaxis”, “anticoagulation”, “thrombosis”, “anticoagulant”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, and “coronavirus”, and general recommendations on the topic were subsequently composed. **Conclusions:** There are various ways in which the COVID-19 pandemic may predispose to the development of thrombotic or thromboembolic diseases. The virus may have a direct or indirect effect related to the cytokine storm which triggers the onset of systemic inflammatory response syndrome and predisposes to the development of thrombotic events. The available interventions may also have pharmacological interactions with antiplatelet drugs and/or anticoagulants.

**Key words:** Thromboprophylaxis. Anticoagulation. Thrombosis. Anticoagulants. COVID-19. Coronavirus.

## Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), cuyo agente causal es el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), se manifiesta generalmente en forma asintomática o con síntomas leves. Los casos severos (hasta en el 13.9% de pacientes) se caracterizan por presentar frecuencia respiratoria > 30 rpm, saturación arterial de oxígeno < 93% en reposo, cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) < 300 mmHg y/o infiltrados > 50% de campos pulmonares en 24-48 horas; y pueden progresar a casos críticos (hasta en el 4.7% de pacientes), presentando deterioro clínico rápido y desarrollo de síndrome de dificultad respiratorio agudo, *shock* séptico, acidosis metabólica y coagulopatía que incluye coagulación intravascular diseminada (CID) y tormenta de citocinas<sup>1-8</sup>.

Hasta un 20 a 50% de pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen alteraciones hematológicas relacionadas con coagulopatía (dímero D elevado, tiempo de protrombina [TP] prolongado, trombocitopenia y/o fibrinógeno bajo). Esta alteración hematológica se caracteriza por la presencia de eventos trombóticos más que hemorrágicos, asociados a coagulopatía, específicamente tromboembolia venosa (TEV). De otro lado, se presenta disfunción endotelial que resulta en niveles elevados de dímero D, productos de degradación de fibrina y trombina, trombocitopenia y prolongación de tiempos de coagulación, que conllevan hipoxia y congestión pulmonar mediada por trombosis y oclusión microvascular (no solo debido a viscosidad vascular, sino también mediada por fenómenos inflamatorios). También se presenta trombosis de líneas o catéteres centrales, y eventos oclusivos vasculares (eventos cerebrovasculares, isquemia de extremidades, etc.) que ocurren generalmente en la unidad de cuidados

intensivos (UCI); al igual que se puede observar una respuesta procoagulante aumentada en la fase aguda de la disfunción endotelial, en donde los reactantes de fase aguda (como el factor VIII, el factor von Willebrand y fibrinógeno) se asocian a mayor riesgo de trombosis, relacionados directamente con niveles elevados de fibrinógeno<sup>2,9-13</sup>.

Las alteraciones de laboratorio más típicas en pacientes con COVID-19 y coagulopatía incluyen dímero D elevado (> 0.5 mg/l), disminución moderada del recuento plaquetario (< 150 x 10<sup>9</sup>/l) y prolongación del TP. El empeoramiento de los parámetros de laboratorio relacionados con la coagulación indica progresión en la severidad de la infección por COVID-19 y predicen la necesidad de cuidados intensivos más agresivos, mientras que la mejoría de estos parámetros junto con la mejoría o estabilidad clínica sugieren adecuada evolución<sup>3,11,14</sup>.

La infección por SARS-CoV-2 puede predisponer a TEV o trombosis arterial debido a una respuesta inflamatoria aumentada, hipoxia, inmovilización y CID. Evaluaciones *post mortem* en pacientes con COVID-19 evidencian depósitos trombóticos microvasculares típicos, ricos en plaquetas en vasos pequeños de pulmones y otros órganos. Sin embargo, no se han observado signos de hemólisis o esquistocitos en sangre<sup>15</sup>.

La Asociación Colombiana de Antitrombosis, Trombopprofilaxis y Anticoagulación (ACATA), en conjunto con la Asociación Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SCC CCV), la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI) y la Asociación Colombiana de Medicina Vascular (ACMV) han realizado este documento con el objetivo de examinar la bibliografía publicada y situarla en cierta perspectiva para brindar una aproximación práctica y actualizada en el manejo del paciente con riesgo elevado o que presentan eventos tromboembólicos en el marco de la

actual pandemia por COVID-19, y también se incluyen recomendaciones adicionales para el manejo de posibles complicaciones relacionadas con la alteración de la hemostasia.

## Metodología

Se realizó una revisión narrativa que incluyó estudios observacionales descriptivos. Se efectuó una búsqueda de la literatura de evidencia médica en diferentes buscadores como Science Direct, PubMed; usando las palabras claves “thromboprophylaxis”, “anticoagulation”, “thrombosis”, “anticoagulant”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “coronavirus”. Posteriormente se escribieron las recomendaciones generales referentes al tema.

Una vez seleccionadas las publicaciones, se agruparon en una matriz que integra el tipo de características de los participantes (edad, sexo, etc.), métodos diagnósticos para la determinación de la enfermedad, metodología desarrollada en cada publicación y resultados. La evidencia fue revisada por al menos un delegado de cada una de las asociaciones previamente mencionadas.

## Evidencia de tromboembolia venosa

En un estudio de 81 pacientes hospitalizados por neumonía asociada a COVID-19 se les realizó reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa para SARS CoV-2, pruebas de laboratorio (que incluyeron TP, tiempo de tromboplastina [PTT], índice internacional normalizado [INR], fibrinógeno y dímero D), tomografía de tórax y Doppler venoso de miembros inferiores; todos recibieron manejo antiviral con manejo de soporte, y ninguno recibió trombopprofilaxis farmacológica. Se reportó que 20 pacientes (25%) desarrollaron TEV, de los cuales 8 (10%) fallecieron. Los pacientes que desarrollaron TEV fueron mayores, tenían mayor linfopenia, mayor PTT y mayor dímero D comparado con aquellos que no desarrollaron TEV. Un punto de corte de dímero D de 1.5 µg/l se asoció a una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 85.0, 88.5, 70.8 y 94.7%, respectivamente, para TEV. Con valores más elevados de dímero D de 3.0 µg/l en otros estudios se ha reportado una sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo del 76.9, 94.9 y 92.5%, respectivamente, para TEV<sup>16</sup>.

Un estudio en 143 pacientes hospitalizados por COVID-19 realizó ultrasonido de miembros inferiores y reportó que 66 pacientes desarrollaron trombosis

venosa profunda (TVP) (46.1%, de los cuales 23 [34.8%] con TVP proximal y 43 [65.2%] con TVP distal). Estos pacientes eran mayores, presentaban menor índice de oxigenación, mayor lesión miocárdica, más ingresos a UCI y peor pronóstico (mayor mortalidad [23 vs. 9] y mayor estancia hospitalaria). El análisis multivariante demostró una asociación directa con escala CURB-65 de 3 a 5, escala de Padua  $\geq 4$  y dímero D  $> 1.0$  µg/ml, con una sensibilidad del 88.52% y especificidad del 61.43% para tamizaje de TVP. En el subgrupo de pacientes con escala de Padua  $\geq 4$  con ultrasonido realizado a las 72 horas después del ingreso hospitalario, la TVP estaba presente en 18 pacientes (34%) recibiendo trombopprofilaxis y en 35 pacientes (63.3%) que no recibían trombopprofilaxis ( $p = 0.010$ )<sup>17</sup>.

Un estudio de 198 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 (173 [87%]) o con prueba negativa (25 [13%]) pero con enfermedad consistente con COVID-19 por síntomas, ausencia de otro posible diagnóstico y tomografía de tórax con hallazgos altamente sospechosos de compromiso pulmonar típico por COVID-19, que habían sido hospitalizados en sala general (50 [25%]) o UCI (148 [75%]), reportó que la trombopprofilaxis farmacológica se inició en 167 pacientes (84%), mientras que 19 (9.6%) continuaron anticoagulación por otras indicaciones (p. ej., fibrilación auricular). Durante un seguimiento medio de 7 días, 39 pacientes (20%) fueron diagnosticados con TEV (tromboembolia pulmonar [TEP] con/sin TVP en 13 pacientes [6.6%], TVP proximal en 14 [7.1%], TVP distal en 11 [5.6%] y TVP en miembros superiores en 1 [0.5%]) (Tabla 1). La TEV fue sintomática en 25 (13%) y un hallazgo incidental en 14 (7.1%) pacientes. Todos los pacientes con diagnóstico de TEV estaban recibiendo trombopprofilaxis farmacológica. La proporción de pacientes con TEV fue mayor en pacientes en UCI (47%; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 36-58) que en sala general (3.3%; IC 95%: 1.3-8.1). Los factores de riesgo para TEV que se identificaron incluyen hospitalización en UCI, mayor recuento leucocitario, mayor relación neutrófilo/linfocito y mayor valor de dímero D<sup>18</sup>.

Un estudio de 184 pacientes hospitalizados en UCI por neumonía asociada a COVID-19, en donde todos recibieron al menos trombopprofilaxis convencional (nadroparina), reportó que el 31% de los pacientes tenían eventos embólicos (TEP, TVP, evento cerebrovascular isquémico, infarto agudo de miocardio [IAM] o embolia arterial sistémica), siendo la TEP aguda la complicación más frecuente (27%), y los principales predictores independientes de trombosis fueron edad y coagulopatía

**Tabla 1.** Incidencia acumulada de tromboembolia venosa

	TEV Total		TEV en UCI		TEV en sala general
	Asintomático	Sintomático	Asintomático	Sintomático	Asintomático y sintomático
7 días	16% (IC 95%: 10-22)	10% (IC 95%: 5.8-16)	26% (IC 95%: 17-37)	15% (IC 95%: 8.0-24)	5.8% (IC 95%: 1.4-15)
14 días	33% (IC 95%: 23-43)	21% (IC 95%: 14-30)	47% (IC 95%: 34-58)	28% (IC 95%: 18-39)	9.2% (IC 95%: 2.6-21)
21 días	42% (IC 95%: 30-54)	25% (IC 95%: 16-36)	59% (IC 95%: 42-72)	34% (IC 95%: 21-46)	9.2% (IC 95%: 2.6-21)

IC: intervalo de confianza; TEV: tromboembolia venosa; UCI: unidad de cuidados intensivos.

**Tabla 2.** Indicación de pruebas de coagulación, trombopprofilaxis y anticoagulación

COVID-19 positiva	Pruebas de coagulación	Trombopprofilaxis convencional	Trombopprofilaxis de dosis escalada	Anticoagulación
Ambulatorio		Considerar		
Hospitalizado	Sí			
Sala general	Sí	Sí		
UCI	Sí		Sí	
TEV confirmada	Sí			Sí
TEP confirmada	Sí			Sí
SDRA	Sí		Sí	

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; TEP: tromboembolia pulmonar; TEV: tromboembolia venosa; UCI: unidad de cuidados intensivos.

(definido como aumento espontáneo de TP [ $> 3$  s] o PTT [ $> 5$  s])<sup>19</sup>.

Finalmente, un estudio de 388 pacientes hospitalizados por COVID-19 (61 en UCI y 327 en salas generales), en donde el 100% de pacientes en UCI y el 75% de pacientes en salas generales recibieron trombopprofilaxis, reportó que el 7.7% (n = 28) de la población presentó al menos una complicación tromboembólica, principalmente venosa pero también arterial TEV (n = 16), TEP con/sin TVP (n = 10), TVP (n = 5), evento cerebrovascular (ECV) (n = 9) y/o síndrome coronario agudo/IAM (n = 4). Estas complicaciones se presentaron en el 16.7% (n = 8) de pacientes en UCI y 6.4% (n = 20) de pacientes en salas generales<sup>6</sup>.

### Consideraciones en trombopprofilaxis

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentan factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos para

TEV similares al resto de la población hospitalizada como edad avanzada, obesidad, inmovilización, eventos neurológicos, cáncer, manejo en UCI, eventos tromboembólicos previos o trombofilia; sin embargo, el manejo profiláctico en esta población es un reto en la actualidad<sup>20</sup>(Tablas 2-4).

La trombopprofilaxis farmacológica se debe considerar en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 que estén inmovilizados o severamente enfermos a menos que existan contraindicaciones (como hemorragia activa o trombocitopenia severa). Se pueden utilizar diferentes escalas para evaluar el riesgo hospitalario de trombosis como Padua, Caprini o IMPROVE. De otro lado, se debe ajustar la dosis de los medicamentos para trombopprofilaxis según la función renal. Si bien la selección del medicamento se debe guiar por los protocolos institucionales disponibles, la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de heparina no fraccionada (HnF) o heparina

**Tabla 3.** Puntaje de coagulopatía inducida por sepsis SIC, ISTH

Ítem	Puntaje	Rango
Recuento de plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /l)	1	100-150
	2	< 100
PT - INR	1	1.2-1.4
	2	> 1.4
Puntaje SOFA	1	1
	2	≥ 2
Puntaje total SIC	≥ 4	

INR: *International Normalized Ratio*; ISTH: Sociedad Internacional de Hemostasis y Trombosis; PT: tiempo de protrombina; SIC: coagulopatía inducida por sepsis; SOFA: escala de evaluación secuencial de disfunción orgánica asociada a sepsis.

de bajo peso molecular (HBPM) y, si están contraindicadas, se debe considerar la tromboprofilaxis mecánica. Se recomienda la tromboprofilaxis farmacológica una vez al día, ya que disminuye el riesgo de olvidar dosis adicionales y además se asocia a menor exposición del personal de la salud para su administración. En caso de no disponibilidad de HBPM, pacientes con enfermedad renal crónica terminal (tasa de filtración glomerular [TFG] <15 ml/min) o en terapia de reemplazo renal, se puede considerar HnoF, teniendo presente que esto requiere inyecciones más frecuentes y, por ende, mayor exposición del personal de salud, pero siendo una posibilidad de evitar la exposición a la vía de administración subcutánea. Se puede considerar también el fondaparinux, pero no hay evidencia de que esta molécula tenga las mismas propiedades antiinflamatorias que las heparinas. Los pacientes con infecciones más severas pueden llegar a requerir dosis mayores de tromboprofilaxis debido al estado hipercoagulable que presentan. El uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) en tromboprofilaxis no se recomienda en este contexto debido a las posibles interacciones farmacológicas que se pueden presentar con los diferentes medicamentos, terapias disponibles y en investigación para el tratamiento de COVID-19<sup>7,11,15,20</sup>, además, no hay evidencia suficiente con respecto al uso de ACOD en este escenario.

Se sugiere que la HBPM administrada en etapas tempranas de la infección por SARS-CoV-2 puede ejercer un efecto positivo no solo en términos de prevención de trombosis, sino también disminuyendo la inflamación sistémica y pulmonar, limitando la invasión viral (modelos experimentales), disminuyendo depósitos

de colágeno y propiedades antiarrítmicas (modelos animales), así como modulación de la disfunción endotelial, mejoría de la disfunción microvascular y mitigación de la coagulopatía pulmonar<sup>14,26</sup>.

En pacientes que permanecen con inmovilización completa puede existir un beneficio adicional con la compresión neumática intermitente además de la tromboprofilaxis farmacológica. Sin embargo, si el paciente puede recibir tromboprofilaxis farmacológica en otras patologías médicas y en COVID-19, para disminuir el riesgo de exposición personal que debe aplicar y revisar frecuentemente el correcto funcionamiento del equipo de compresión neumática, se sugiere no combinar la profilaxis mecánica con la farmacológica en estos pacientes. También se debe considerar la compresión neumática intermitente si hay trombocitopenia severa (plaquetas < 25.000 a 50.000/mm<sup>3</sup>)<sup>20,27-29</sup>.

El uso de tromboprofilaxis ambulatoria extendida (desde 14 hasta 28 días) se debe considerar en pacientes con riesgo elevado de TEV, independiente de la infección por SARS-CoV-2, y que incluye movilidad reducida, eventos tromboembólicos previos, comorbilidades (p. ej., cáncer activo) y dímero D elevado (> 2 veces del valor normal). La tromboprofilaxis para pacientes que están en cuarentena por COVID-19 leve pero con comorbilidades importantes o pacientes sin COVID-19 pero que están muy limitados funcionalmente por la cuarentena no está recomendada. Se debe recomendar a estos pacientes que permanezcan activos en sus hogares<sup>3,20,29</sup>.

## Consideraciones en anticoagulación

El riesgo de presentar TEV en pacientes críticamente enfermos es mayor en presencia de COVID-19. Además de las alteraciones hemostásicas, la inmovilidad, el estado inflamatorio sistémico, la ventilación mecánica y los catéteres centrales que pueden estar presentes en estos pacientes y aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos, se pueden presentar alteraciones nutricionales y hepáticas que alteran la producción de factores de coagulación<sup>3</sup> (Tablas 2, 5 y 6).

Se ha demostrado que el tratamiento anticoagulante inicial con HBPM reduce la mortalidad un 48% a los 7 días y un 37% a los 28 días, logrando una mejoría significativa del cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al mitigar la formación de microtrombos y la coagulopatía pulmonar asociada, además de disminuir la inflamación complementaria<sup>14,30,31</sup>.

Se debe considerar la anticoagulación si hay evidencia de TEV o si viene previamente anticoagulado, a

**Tabla 4.** Recomendaciones para tromboprofilaxis y/o anticoagulación hospitalaria

Paciente sin COVID	Paciente que sí viene recibiendo anticoagulación oral (warfarina o ACOD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se debe cambiar a HBPM (enoxaparina) a dosis terapéutica (1.0 mg/kg cada 12 horas)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustar en disfunción renal (TFG &lt; 30 ml/min): 1.0 mg/kg cada 24 horas y 0.5 mg/kg cada 12 horas en pacientes con prótesis valvular mecánica</li> </ul> </li> <li>– Si viene recibiendo warfarina*, iniciar HBPM (enoxaparina) según indicación:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• En prótesis mecánica mitral: 1.0 mg/kg cada 12 horas cuando INR &lt; 2.5</li> <li>• En otras indicaciones: 1.0 mg/kg cada 12 horas cuando INR &lt; 2.0</li> </ul> </li> <li>– Si viene recibiendo dabigatrán o apixabán*, iniciar HBPM (enoxaparina) 1.0 mg/kg cada 12 horas a las 12 horas después de la última dosis</li> <li>– Si viene recibiendo rivaroxabán*, iniciar HBPM (enoxaparina) 1.0 mg/kg cada 12 horas a las 24 horas después de la última dosis</li> <li>– Contraindicación para tromboprofilaxis/anticoagulación:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento plaquetario &lt; 20.000-30.000 mm<sup>3</sup></li> <li>• Sangrado activo o reciente</li> <li>• INR &gt; 1.5</li> </ul> </li> </ul> <p>*Se debe ajustar el inicio y dosis de enoxaparina según función renal (TFG &lt; 50 ml/min). Se puede considerar medición de cromógenos después de 48-72 horas de iniciado el tratamiento parenteral</p>
	Paciente que no viene recibiendo anticoagulación ambulatoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tromboprofilaxis no farmacológica: incluyendo deambulación precoz</li> <li>– Tromboprofilaxis farmacológica: según escalas de riesgo (Padua y Caprini) o según protocolos institucionales</li> </ul>
Paciente con COVID o con sospecha de COVID	Hospitalización en sala general o en pisos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tromboprofilaxis no farmacológica: incluyendo deambulación precoz</li> <li>– Tromboprofilaxis farmacológica:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 80 kg: HBPM (enoxaparina) 40 mg SC cada 24 horas</li> <li>• 80-100 kg: HBPM (enoxaparina) 60 mg SC cada 24 horas</li> <li>• &gt; 100 kg: HBPM (enoxaparina) 80 mg SC cada 24 horas</li> <li>• TFG &lt; 30 ml/min: HBPM (enoxaparina) 20 mg SC cada 24 horas</li> <li>• TFG &lt; 15 ml/min o con terapia de reemplazo renal: considerar uso de HnoF</li> </ul> </li> </ul>
	Hospitalización en unidad de cuidados intensivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Manejo trombotrófico/anticoagulante según valor de dímero D:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si dímero D &lt; 1.000:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 100 kg: HBPM (enoxaparina) 40 mg cada 24 horas</li> <li>• 100-150 kg: HBPM (enoxaparina) 40 mg cada 12 horas</li> </ul> </li> <li>• Si dímero D 1.000-3.000:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 100 kg: HBPM (enoxaparina) 40 mg cada 12 horas</li> <li>• 100-150 kg: HBPM (enoxaparina) 80 mg cada 12 horas</li> </ul> </li> <li>• Si dímero D &gt; 3.000:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBPM (enoxaparina) 80 mg/kg cada 12 horas</li> <li>• HBPM (tinzaparina) 175 UI/kg cada 24 horas</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>†La utilización de dosis elevadas de tromboprofilaxis no debe ser tomada solo por el valor de dímero D, sino que se recomienda se realice de forma individualizada, teniendo en cuenta riesgo trombotico y hemorrágico del paciente</li> <li>– Manejo trombotrófico/anticoagulante según criterios de gravedad:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia respiratoria: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 200 o SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 300 y/o inestabilidad hemodinámica</li> <li>• Alto riesgo tromboembólico: parámetros proinflamatorios (2 o más de los siguientes: PCR &gt; 15 mg/l, dímero D &gt; 3 veces valor normal, IL-6 &gt; 40 pg/ml, ferritina &gt; 1.000 ng/ml y/o linfopenia &lt; 800 mm<sup>3</sup>), antecedente de alto riesgo (TEV previa o patología isquémica arterial), catéter venoso central o dímero D &gt; 6 veces valor normal</li> <li>• Insuficiencia respiratoria + alto riesgo tromboembólico: HBPM (enoxaparina) 1.0 mg/kg cada 12 horas                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con disfunción renal (TFG &lt; 30 ml/min): 1.0 mg/kg cada 24 horas</li> </ul> </li> <li>• Insuficiencia respiratoria o alto riesgo tromboembólico: HBPM (enoxaparina) 1.0 mg/kg cada 24 horas                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con disfunción renal (TFG &lt; 30 ml/min): 0.5 mg/kg cada 24 horas</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>– Repetir el dímero D (hasta cada 48 horas) para ajustar la dosis de HBPM</li> </ul>
	Sospecha de TEP	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Considerar en pacientes con hipoxemia refractaria, inestabilidad hemodinámica, dímero D &gt; 4 veces, SIC-ISTH &gt; 4</li> <li>– Anticoagulación                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBPM (enoxaparina) 1.0 mg/kg cada 12 horas</li> <li>• HBPM (enoxaparina) 1.5 mg/kg cada 24 horas</li> </ul> </li> <li>– Ajustar según disfunción renal (TFG &lt; 30 ml/min): 1.0 mg/kg cada 24 horas</li> </ul>

ACOD: anticoagulantes orales directos; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HnoF: heparina no fraccionada; IL-6: interleucina 6; INR: *International Normalized Ratio*; SC: subcutánea; PCR: proteína C reactiva; SIC-ISTH: puntaje de coagulopatía inducida por sepsis; TEV: tromboembolia venosa; TEP: Tromboembolia pulmonar; TFG: tasa de filtración glomerular.  
 Adaptada de Bickdeli, et al., 2020<sup>6</sup>; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force, 2003<sup>21</sup>; Hiippala, 1998<sup>22</sup>; Hirshberg, et al., 2003<sup>23</sup>; Lin, et al., 2012<sup>24</sup>; Levi, et al., 2010<sup>25</sup>.

**Tabla 5.** Recomendaciones para tromboprofilaxis y/o anticoagulación al egreso hospitalario

Tromboprofilaxis no farmacológica en todos los pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fomentar la deambulación dentro del domicilio</li> <li>– Movimientos de flexoextensión y movimientos circulares de pies en forma regular</li> <li>– Adecuada hidratación</li> <li>– Dormir con piernas ligeramente elevadas</li> </ul>
Si tiene alto riesgo tromboembólico al egreso	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tromboprofilaxis: HBPM (enoxaparina) 40 mg SC cada 24 horas (15 hasta 28 días)</li> <li>– Reevaluar condición clínica y riesgo tromboembólico cada 7 días</li> </ul>
Continuar manejo anticoagulante	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Manejo previo con HBPM o warfarina: continuar HBPM (enoxaparina) 1 mg/kg cada 12 horas o 1.5 mg/kg cada 24 horas. Ajustar según disfunción renal (TFG &lt; 30ml/min)</li> <li>– Manejo previo con ACOD (apixabán, rivaroxabán o dabigatrán): reiniciar ACOD ajustando dosis según función renal (TFG &gt; 50 ml/min), peso y edad (para apixabán)</li> <li>– Cita asignada en forma ambulatoria por Clínica de Anticoagulación (&lt; 1 semana)</li> </ul>

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; SC: subcutánea; TFG: tasa de filtración glomerular; ACOD: anticoagulantes orales directos  
 Adaptada de Birkeli, et al., 2020<sup>6</sup>; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force, 2003<sup>31</sup>; Hiippala, 1998<sup>22</sup>; Hirshberg, et al., 2003<sup>33</sup>; Lin, et al., 2012<sup>24</sup>; Levi, et al., 2010<sup>25</sup>.

**Tabla 6.** Recomendaciones para uso de hemoderivados en coagulopatía, sangrado activo, necesidad de procedimientos invasivos o riesgo elevado de sangrado

Producto	Consideraciones
Plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Si recuento &lt; 50.000 mm<sup>3</sup></li> <li>– 1 aféresis de plaquetas o 4 unidades de plaquetas</li> </ul>
Plasma fresco congelado	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Si INR &gt; 1.5-1.8</li> <li>– 12-15 ml/kg (1 bolsa por cada 20 kg o 4 unidades en adultos)</li> <li>– Dosis posteriores según resultados de laboratorio</li> </ul>
Crioprecipitado	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Si fibrinógeno &lt; 1.5 g/l</li> <li>– 5 unidades de crioprecipitado aumentan aproximadamente 1 g/l de fibrinógeno en adultos</li> </ul>
Ácido tranexámico	– No se recomienda en sangrado/coagulopatía y COVID-19
Factor VIIa recombinante activado	– No se recomienda en sangrado/coagulopatía y COVID-19
Concentrado de complejo protrombínico activado	– No se recomienda en sangrado/coagulopatía y COVID-19
Metas en pacientes sin sangrado	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Plaquetas &gt; 20.000 x mm<sup>3</sup></li> <li>– Fibrinógeno &gt; 2.0 g/l</li> </ul>
Metas en pacientes con sangrado	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Plaquetas &gt; 50.000 x mm<sup>3</sup></li> <li>– Fibrinógeno &gt; 2 g/l</li> <li>– Relación PT &lt; 1.5 (diferente al INR)</li> </ul>

INR: *International Normalized Ratio*; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; PT: tiempo de protrombina.  
 Adaptada de Birkeli, et al., 2020<sup>6</sup>; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force, 2003<sup>31</sup>; Hiippala, 1998<sup>22</sup>; Hirshberg, et al., 2003<sup>33</sup>; Lin, et al., 2012<sup>24</sup>; Levi, et al., 2010<sup>25</sup>.

menos que tenga trombocitopenia significativa o sangrado activo. El medicamento seleccionado depende de la función renal, función hepática, recuento plaquetario y función gastrointestinal. En pacientes críticamente enfermos se recomienda la anticoagulación parenteral, ya que puede suspenderse temporalmente y no presenta interacciones importantes con los medicamentos considerados para el tratamiento de la COVID-19. Teniendo en cuenta la exposición del personal de salud con el uso de HnoF por la toma de

paraclínicos (PTT) y ajuste de la dosis de la infusión o goteo, se prefiere el uso de HBPM. El beneficio de la anticoagulación oral con ACOD se basa en que no requiere monitoreo sanguíneo y cuenta con un fácil manejo ambulatorio, sin embargo, los riesgos potenciales pueden incluir su uso en presencia de deterioro clínico y la falta de disponibilidad de un agente reversor en todas las instituciones<sup>3,8</sup>.

En los pacientes que van a ser dados de alta se prefiere el uso de ACOD y HBPM, ya que con estos

medicamentos se evita la realización frecuente de INR para control de anticoagulación con warfarina. Se debe evaluar siempre el potencial de interacciones farmacológicas de estas sustancias con los tratamientos potenciales para COVID-19. Una disminución del 30-50% en el recuento plaquetario desde el inicio del tratamiento con heparinas (4 a 14 días) debe hacer pensar en trombocitopenia inducida por heparina, ya que esto obligaría a suspender este tratamiento anticoagulante, y puede explicar algunos casos de isquemia de extremidades que se han observado en casos de COVID-19<sup>10,15,32</sup>.

En pacientes que presentan deterioro súbito de saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, disminución de presión arterial o disfunción de ventrículo derecho se debe considerar la posibilidad de TEP. El diagnóstico puede ser difícil, ya que los pacientes con COVID-19 pueden tener valores elevados de dímero D aun en ausencia de eventos tromboembólicos venosos. Los estudios imagenológicos no se pueden hacer de forma sistemática debido al riesgo de transmisión de la infección, las limitaciones para traslado y la inestabilidad clínica que pudiera presentar en un momento dado el paciente. En estos casos, y teniendo en cuenta el valor del dímero D, se podría considerar el uso de anticoagulantes a dosis terapéuticas, intermedias o como profilaxis. El uso de pruebas al lado del paciente como la ultrasonografía de compresión para el diagnóstico de TVP y la ecocardiografía para evaluar la función del ventrículo derecho asociado a TEP, pueden ser difíciles de obtener en pacientes inestables, pronados o críticamente enfermos, sin tener suficiente especificidad y sensibilidad para diagnosticar TEV, pero que en ciertos escenarios clínicos pueden aumentar el índice de sospecha clínica, pudiendo considerarse su uso<sup>3,20</sup>.

### Consideraciones en coagulopatía

En los pacientes hospitalizados por COVID-19 sospechoso o confirmado se sugiere realizar un perfil de coagulación que debe incluir dímero D, TP, PTT, recuento plaquetario y fibrinógeno. Las alteraciones de estos parámetros se pueden presentar a los 7-11 días después del inicio de los síntomas o 4-10 días después de la hospitalización. Se recomienda repetir estas pruebas de laboratorio para evaluación de coagulopatía (dímero D, tiempo de protrombina y recuento plaquetario) en pacientes con COVID-19 severo al menos cada 2-3 días<sup>13,15</sup>.

La combinación de trombocitopenia, TP prolongado y dímero D elevado sugieren una CID, sin embargo, su

presentación es diferente a la presentación observada en sepsis, donde la trombocitopenia es mucho más profunda y la elevación del dímero D no alcanza los valores observados en COVID-19. La evidencia actual sugiere que la coagulopatía asociada a COVID-19 es una combinación de una CID de bajo grado y una microangiopatía trombótica pulmonar, que pudiera tener un impacto importante en disfunción orgánica en la mayoría de los pacientes con enfermedad severa<sup>15</sup>.

La presencia de coagulopatía como parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es una característica frecuente de la infección severa por COVID-19, ya que cerca del 20 al 50% de pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen alteraciones hematológicas de coagulopatía (dímero D elevado, TP prolongado, trombocitopenia y fibrinógeno bajo)<sup>2,9-13</sup>.

La Sociedad Internacional de Hemostasis y Trombosis (ISTH) ha propuesto una nueva categoría para identificar una etapa temprana de CID asociada a sepsis, llamada coagulopatía inducida por sepsis, en donde los pacientes que cumplen estos criterios se benefician de manejo anticoagulante, y podría ser aplicable a pacientes con COVID-19 (Tabla 3)<sup>2,8</sup>.

### Conclusiones

Existen diferentes formas en las que la pandemia por COVID-19 puede predisponer al desarrollo de enfermedades trombóticas o tromboembólicas. Primero, el efecto directo del COVID-19 o el efecto indirecto relacionado con la tormenta de citocinas que precipita el inicio del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y predispone al desarrollo de eventos trombóticos; segundo, las intervenciones disponibles para tratar la COVID-19 (p. ej., lopinavir/ritonavir, remdesivir, bevacizumab, tocilizumab, sarilumab, fingolimod, cloroquina/hidroxicloroquina, interferón, azitromicina) pueden tener interacciones farmacológicas con antiagregantes y/o anticoagulantes; y tercero, la pandemia, por redistribución de recursos y recomendaciones sociales de distanciamiento, puede afectar adversamente el cuidado de pacientes sin COVID-19 pero que presentan eventos trombóticos, y el miedo a adquirir COVID-19 o presentar complicaciones lleva a no recibir o suspender el tratamiento anticoagulante<sup>3</sup>.

### Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.



## Conflicto de intereses

Los autores de este manuscrito declaran que no tienen conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 in patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73.
- China CDC. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2:113-22.
- Marietta M, Ageno W, Artoni A, de Candia E, Gresole P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus*. 2020; 18(3):167-9.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance, 13 March 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
- Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz. Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(9):749-57.
- Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1752-5.
- Lee AY, Connors JM, Kreuziger LB, Murphy M, Gernsheimer T, Lin Y, et al. COVID-19 and coagulopathy: Frequently asked questions [Internet]. Great Lakes Hemophilia Foundation; 18 octubre 2020. Disponible en: <https://glhf.org/covid-19-and-coagulopathy-frequently-asked-questions>
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-6.
- Lee SG, Fraiick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. *CMAJ*. 2020;192(21):E583.
- Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.
- Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1020-2.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440.
- 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):1421-4.
- Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation*. 2020;142(2):114-28.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002.
- Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
- 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(8):1859-65.
- British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003;122(1):10-23.
- Hiippala S. Replacement of massive blood loss. *Vox Sang*. 1998;74(Suppl 2):399-407.
- Hirshberg A, Dugas M, Banez EI, Scott BG, Wall MJ Jr, Mattox KL. Minimizing dilutional coagulopathy in exsanguinating hemorrhage: a computer simulation. *J Trauma*. 2003;54(3):454-63.
- Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD005011.
- Levi M, Levy JH, Anderson HF, Truloff D. Safety of recombinant Factor VIIa in randomized controlled trials. *N Engl J Med*. 2010;363:1791-800.
- Menezes-Rodrigues FS, Padrão Tavares JG, Pires de Oliveira M, Guzeila de Carvalho R, Ruggero Errante P, Omar Taha M, et al. Anticoagulant and antiarrhythmic effects of heparin in the treatment of COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):2073-5.
- NICE guidelines Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital. Clinical guideline [CG92] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 27 enero 2010 [última actualización: 1 junio 2015]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg92>
- 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;2(22):3198-225.
- Boccia M, Aronne L, Celia B, Mazzeo G, Ceparano M, D'Agno V, et al. COVID-19 and coagulative axis: review of emerging aspects in a novel disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1300):271-6.
- Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11:414-22.
- Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci*. 2015;2015:507151.
- Günertem E, Akay T, Aliyev A, Beyazpinar S, Erdil N, Erer D, et al. Treatment and prophylaxis strategies for deep vein thrombosis during COVID-19 outbreak. *Turk J Vasc Surg*. 2020;29(3):203-7.