

## Tromboprofilaxis en COVID-19: ¿Seguimos en la neblina?

### Thromboprophylaxis in COVID-19: Still in the fog?

Mariano José Scolari

Servicio de Farmacia. Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i4.15844>

#### Carta al director Letter to the Editor

##### Correspondencia Correspondence

Mariano José Scolari  
Servicio de Farmacia. Hospital Británico  
de Buenos Aires.  
Perdriel 74. Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires (C1280AEB).  
Buenos Aires, Argentina.  
E-mail: marianojscolari@gmail.com

##### Financiación Fundings

Sin financiación

##### Conflicto de interés Competing interest

Sin conflictos de intereses.

Received: 24.08.2020  
Accepted: 12.09.2020

Estimado Director,

Desde que se descubrió que la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) podría evolucionar hacia fenómenos trombóticos<sup>(1)</sup>, surgió un pléthora de publicaciones acerca del manejo de los mismos. El trabajo que podría considerarse pionero en la materia es el que desarrollaron Tang y cols.<sup>(2)</sup>, donde se observaron los primeros beneficios del uso de heparinas en pacientes confirmados con COVID-19. A partir de allí, distintos autores<sup>(3-5)</sup> han sugerido la indicación de tromboprofilaxis en este grupo de pacientes. Sin embargo, Wang señaló, previamente, la coexistencia de alto riesgo de sangrado con el alto riesgo de trombosis<sup>(6)</sup> en 11% de los pacientes estudiados. Estos autores recomiendan la evaluación criteriosa de la necesidad de realizar tromboprofilaxis química, para evitar la ocurrencia de hemorragias. Adicionalmente, Helm y otros<sup>(7)</sup> observaron fenómenos trombóticos en pacientes con distrés respiratorio a pesar del uso de anticoagulantes. Más aún, un pequeño porcentaje (2,7%) de dichos pacientes presentó complicaciones hemorrágicas. De manera similar, Middeldorp<sup>(8)</sup> observó una incidencia del 20% de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes hospitalizados por COVID-19. Observó, además, que este fenómeno fue más frecuente en pacientes críticos. Estas observaciones plantean un escenario heterogéneo en términos de la evaluación del estado de coagulación de los pacientes y complicaciones asociadas a la conducta terapéutica.

A la luz de estas discrepancias, Chi y cols.<sup>(9)</sup>, publicaron un metanálisis para determinar la incidencia de diversas complicaciones tromboembólicas en pacientes críticos y no críticos a pesar del uso de tromboprofilaxis. En él se incluyeron 11 estudios (9 retrospectivos) correspondientes a 1981 pacientes. La edad media de los mismos se encontraba en 60 y 70 años con mayoría de pacientes de sexo masculino. El análisis estadístico no arrojó diferencias significativas para los desenlaces TEV, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, tanto para pacientes críticos como para los asistidos en sala general. Un factor común en todo el análisis, fue la presencia de heterogeneidad elevada. Ésta podría deberse a las diferencias en las dosis de heparinas empleadas en los estudios primarios (algunos pacientes tenían tromboprofilaxis a diferentes dosis y otros estaban anticoagulados), los días de seguimiento y la metodología empleada para identificar TEV. Es posible que esta apreciación pueda sesgar los resultados de este estudio. Sin embargo, representa un trabajo pionero en el compendio analítico de la evidencia disponible hasta la fecha.

Considerando los resultados de este metanálisis, parecería que, en términos de incidencia de eventos trombóticos en pacientes con COVID-19 confirmado, no habría diferencias entre usar dosis profilácticas de heparina o cuidado estándar. Esto genera cierto cuestionamiento

acerca de la eficacia y seguridad de las terapias empleadas, más aún cuando la dosis recomendada de estos fármacos no está completamente dilucidada.

Mattioli y cols.<sup>(10)</sup>, estudiaron la seguridad de heparinas de bajo peso molecular en pacientes COVID-19 positivos. En este estudio retrospectivo monocéntrico, se analizaron 105 pacientes con edad media de 73,7 años. Las dosis evaluadas fueron de 40 mg al día para pacientes con enfermedad renal moderada a severa (15 - 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) o bajo peso corporal (menor a 45 Kg), 80 mg al día para los que poseen función renal normal o insuficiencia leve a moderada (más de 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) y peso corporal normal (45 - 100 kg) y 100 mg al día para pacientes con más de 100 kg de peso. La dosis más frecuentemente empleada de enoxaparina, fue la de 80 mg al día, seguida de la de 40 mg diarios y finalmente la de 100 mg al día. En este estudio, se detectó un único embolismo pulmonar, 4 eventos de trombocitopenia (presumiblemente atribuible a la heparina) con suspensión del tratamiento y 2 hemorragias. El embolismo pulmonar ocurrió en una mujer de 49 años, con una vieja historia de trombosis venosa profunda, al día 6 de internación. La dosis que estaba empleando era la de 80 mg de enoxaparina; fue rotada a apixaban. En cuanto a las dos hemorragias, la primera ocurrió en un paciente masculino de 87 años bajo tratamiento con 40 mg de enoxaparina, debido a su enfermedad renal crónica. El cuadro de presentación constó de hematomas bilaterales en los músculos esternocleidomastoideos y el aductor izquierdo. Tras la suspensión del medicamento, el paciente fue dado de alta sin recurrencias hemorrágicas. El segundo paciente con hemorragia tuvo peor suerte. Se trataba de un paciente masculino de 66 años de edad que desarrolló hematemesis a partir de erosiones gástricas sangrantes. Luego de ser transfundido, murió en la unidad de cuidados críticos por shock séptico asociado a catéter.

Por otra parte, los autores de este estudio, señalaron que la verdadera prevalencia de los eventos trombóticos pudo haber sido subestimada.

Es innegable que, desde el inicio de la pandemia, la cantidad de información sobre qué conducta tomar en términos de tromboprofilaxis ha ido creciendo aceleradamente. Lamentablemente, como en la mayor parte de la bibliografía generada en este contexto, el nivel de evidencia es pobre ya que la mayoría de los estudios son de característica observacional, no controlada y/o no aleatorizada. Sin embargo, contar con un metanálisis, que reúna y analice esta información, es alentador. Considerando sus resultados, aún con sus limitaciones, es posible que el foco de atención deba ponerse en la seguridad de las alternativas terapéuticas. En este sentido, el paso siguiente sería considerar el verdadero

beneficio de iniciar heparinas en pacientes con COVID-19 confirmado. Sería más que deseable, para despejar un poco más la “neblina”, conocer la conducta a seguir en los pacientes en los que se decida el uso de heparinas y desarrollen trombocitopenia. Con este “eslabón perdido” tendríamos un aproximado de la conducta completa a seguir cuando el juicio médico indique que es necesaria la profilaxis o la anti coagulación química con estas drogas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Magro C, Mulvey J, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. 2020; *Transl Res*. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
2. 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):1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
3. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
4. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical Guidance for the Prevention of Thrombosis and Management of Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation of Patients Infected with COVID-19; British Society for Haematology: London, England, 2020.
5. World Health Organization. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection Is Suspected: Interim Guidance; WHO/nCoV/Clinical/2020.3; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.
6. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
7. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; 46:1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x
8. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost*. 2020;18(8):1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888.
9. Chi, Gerald; Lee, Jane J.; Jamil, Adeel; Gunnam, Vamsikrishna; Najafi, Homa; Montazerin, Sahar Memar; Shojaei, Fahim

mehalsadat; Marszalek, Jolanta. Venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19 undergoing thromboprophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020; 8(9):1-17. doi:10.3390/jcm9082489.

10. Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, Mucci L, Mainquà P, Polenta A, et al. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. *Journal of Thromb Thrombolysis.* Published online: 13 August 2020. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02243-z>