

Ampliación de las recomendaciones Sobre el Uso de Heparina COVID19

Documento Elaborado en el Marco del Proyecto Capacitación Situada y
Permanente. Resolución 723/2020

Tele-Revista de UTI

Sociedad Argentina de Terapia Intensiva
Dr. Arnaldo Dubin, Dra. Elisa Estenssoro

Dirección Nacional de Talento Humano y Conocimiento



**Ministerio de Salud
Argentina**

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA POR COVID 19

El presente documento se encuentra elaborado en el marco del **Proyecto “Capacitación Situada y Permanente”** emitido por **Resolución 723/2020¹**, Dirección Nacional de Talento Humano y Conocimiento.

Las recomendaciones fueron desarrolladas por expertos de la **Sociedad Argentina de Terapia Intensiva** y se han generado a partir del dispositivo **“Tele-Revistas de Terapia Intensiva”** en base a las principales controversias y dudas presentadas por los diferentes hospitales participantes.

Las siguientes recomendaciones deben ser interpretadas como opinión de expertos, sujetas a la propia dinámica de la generación del conocimiento en el contexto del nuevo Coronavirus.

¹ <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/335000-339999/336193/norma.htm>

RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE HEPARINA EN LA ENFERMEDAD CRÍTICA POR COVID-19

Dr. Arnaldo Dubin^{1,2}

¹Cátedra de Farmacología Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

²Sanatorio Otamendi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

Descripciones clínicas recientes destacan la evidencia de activación de la coagulación en los pacientes con neumonía por COVID-19. El aumento de las concentraciones plasmáticas de dímero-D es un hallazgo común y también parece ser un predictor independiente de mortalidad (1-3). Concordantemente, se han reportado casos de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar (4), isquemia digital (5) e infartos cerebrales (6). En una serie de pacientes con COVID-19, 71,4% de los fallecidos cumplieron criterios de coagulación intravascular diseminada, comparados con 0,6% de los sobrevivientes (3). Además, estudios observacionales sugieren que la administración de heparina a pacientes con neumonía por COVID-19 y niveles de dímero-D mayores a 3,0 µg/mL (6 veces el límite superior normal) puede asociarse a disminución de la mortalidad (7). No obstante, en estos estudios la heparina fue empleada en dosis predominantemente profilácticas y no anticoagulantes: 40-60 mg de enoxaparina/día o 10.000-15.000 U/día de heparina no fraccionada.

Aunque estas observaciones sugieren que las alteraciones de la coagulación y los fenómenos tromboembólicos son comunes en la enfermedad por COVID-19, no existe una demostración definida de que su frecuencia sea mayor que en otras infecciones. En la pandemia por Influenza H1N1 2009 también se encontró una elevada incidencia de trombosis (8). Incluso, exámenes anatomopatológicos e investigaciones experimentales demostraron la presencia de trombosis pulmonar extensa durante la pandemia de 1918 (9). En términos generales, las infecciones agudas se asocian con mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos (10). Estudios en humanos y animales demostraron que la trombosis pulmonar es común en el distress respiratorio inducido por sepsis (11). Los pacientes sépticos frecuentemente presentan diferentes alteraciones en la coagulación, incluyendo coagulación intravascular diseminada con formación de microtrombos (12). La trombosis pulmonar en pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo se encuentra bien documentada (13, 14).

Pese a la demostración clínica y experimental de trombosis microvascular pulmonar en la sepsis, su significado es controvertido. Algunas investigaciones sugieren que la trombosis exacerba la disfunción endotelial del síndrome de distress respiratorio agudo. Por el contrario, otros estudios demostraron que la formación de trombos puede mejorar el estado del endotelio y contribuir al proceso de reparación pulmonar (11). Estos hallazgos contradictorios podrían explicar la falta de efectos beneficiosos definidos de las terapias antitrombóticas en la sepsis, incluyendo heparina, antitrombina III y proteína C activada. Específicamente, en la enfermedad por COVID-19, la Sociedad Americana de Hematología plantea que la heparina no debería administrarse con otros objetivos distintos a la tromboprolifaxis, reservándose la

anticoagulación terapéutica para sus indicaciones habituales (15). Los niveles de dímero-D no deben tomarse como indicación para la anticoagulación (16).

RECOMENDACIONES

- 1) En ausencia de contraindicaciones (sangrado activo o plaquetas $<30.000/\text{mm}^3$), todos los pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos con COVID-19 deben recibir profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular (si la depuración plasmática de creatinina es $>30 \text{ ml/min}$) o heparina no fraccionada. Las dosificaciones propuestas son de 40 mg subcutáneos de enoxaparina cada 24 hs. y 5.000 U subcutáneos de heparina no fraccionada cada 8-12 hs. Para minimizar el contacto, la enoxaparina es la droga de elección.
- 2) La anticoagulación terapéutica plena sólo debería ser administrada en presencia de indicaciones definidas como trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar, embolias arteriales y coagulación intravascular diseminada con fenómenos isquémicos graves. También deben respetarse las indicaciones habituales en los síndromes coronarios agudos.
- 3) La elevación aislada del dímero-D, la alteración de otras pruebas de laboratorio, y/o su combinación no son por sí mismas indicación de dosis anticoagulantes de heparina.

REFERENCIAS

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 [Epub ahead of print]
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost* 2020 [Epub ahead of print]
4. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020 [Epub ahead of print]
5. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, Zhou X, Jiang W, Zhao YQ, Zhang SY, Li TS. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *ZhonghuaXue Ye XueZaZhi* 2020 [Epub ahead of print]
6. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, Chen H, Ding X, Zhao H, Zhang H, Wang C, Zhao J, Sun X, Tian R, Wu W, Wu D, Ma J, Chen Y, Zhang D, Xie J, Yan X, Zhou X, Liu Z, Wang J, Du B, Qin Y, Gao P, Qin X, Xu Y, Zhang W, Li T, Zhang F, Zhao Y, Li Y, Zhang S. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 8. doi: 10.1056/NEJMc2007575. [Epub ahead of print] 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 ThrombHaemost* 2020 [Epub ahead of print]
7. 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 ThrombHaemost*. 2020 [Epub ahead of print]
 8. unce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis* 2011;52:e14-7
 9. Walters KA, D'Agnillo F, Sheng ZM, Kindrachuk J, Schwartzman LM, Kuestner RE, Chertow DS, Golding BT, Taubenberger JK, Kash JC. 1918 pandemic influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* co-infection results in activation of coagulation and widespread pulmonary thrombosis in mice and humans. *J Pathol* 2016;238:85-97
 10. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006;367(9516):1075-1079
 11. Evans CE, Zhao YY. Impact of thrombosis on pulmonary endothelial injury and repair following sepsis. *Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol* 2017;312:L441-L451
 12. Levi M, Poll T. Coagulation in patients with severe sepsis. *SeminThrombHemost* 2015;41:9-15
 13. Greene R, Lind S, Jantsch H, Wilson R, Lynch K, Jones R, Carvalho A, Reid L, Waltman AC, Zapol W. Pulmonary vascular obstruction in severe ARDS: angiographic alterations after i.v. fibrinolytic therapy. *Am J Roentgenol* 1987;148:501-508
 14. Greene R. Pulmonary vascular obstruction in the adult respiratory distress syndrome. *J Thorac Imaging* 1986;1:31-38
 15. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
 16. <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/guidance-from-mass-general-hematology.pdf>

argentina.gob.ar/salud