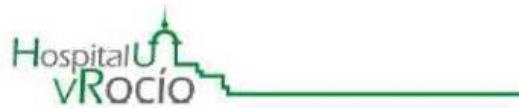




Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias



**RECOMENDACIONES DE MANEJO DE LA HEMOSTASIA EN LA
SITUACION DE PANDEMIA POR EL CORONAVIRUS COVID-19**

(versión 1.1; 8-Abril-2020)

**COMISION DE TROMBOSIS Y
TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
VIRGEN DEL ROCIO
SEVILLA**

La pandemia por COVID-19 de reciente aparición está evidenciando una importante implicación de la hemostasia, tanto en la aparición intermedia del síndrome de distress respiratorio del cuadro, como en la aparición de complicaciones trombóticas más tardías (a los 10-15 días del debut de la sintomatología) que obligan a la adopción de recomendaciones de manejo.

Igualmente, la necesidad de evitar la exposición al contagio, obliga a cambios en la organización asistencial de la atención al paciente anticoagulado y a valorar posibles tratamientos alternativos a las antivitaminas-K (AVK), que no requieran controles periódicos del paciente para el ajuste de la dosis.

La mayoría de estas cuestiones carecen todavía de respuestas basadas en la evidencia científica, por lo que se requiere la adopción de recomendaciones basadas en la limitada experiencia disponible y en opiniones de expertos. Como resultado la Comisión de Trombosis del Hospital Universitario Virgen del Rocío propone estas **recomendaciones de consenso**, que pueden ser modificadas periódicamente a la luz de aparición de nuevos datos y evidencias.

1) PACIENTES QUE TIENEN YA O REQUIEREN ANTICOAGULACION

1.1) Pacientes que requieren **iniciar** (por primera vez) **anticoagulación** durante el período de Alarma Sanitaria:

- **Cardiopatías:** iniciar con anticoagulantes directos (ACODs) si la indicación es FA no valvular. Fue aprobado su visado para esta indicación durante el período de Alarma Sanitaria el 3/4/20 por la DGAS del SAS.

Reservar las AVK sólo para los casos donde exista contraindicación para usar ACODs: prótesis mecánicas valvulares, 3 primeros meses tras el implante de prótesis mitral biológica por estenosis reumática significativa y tras reparación valvular mitral, FA con estenosis mitral moderada-severa, generalmente reumática, coexistencia de ERC severa o terminal (con FG < 15-20 mL/min para rivaroxabán-apixabán-edoxabán ó < 30 ml/min para dabigatrán), o con síndrome antifosfolípido.

Espaciar los controles de INR el mayor tiempo razonable posible.

- **ETEV** : mantener HBPM terapéutica todo el período de Alarma.

1.2) Pacientes **previamente anticoagulados** con AVK:

- Si INR estable: demorar el siguiente control 2-3 meses.

- Si INR inestable: valorar la conveniencia de cambiar a ACODs (FA) o HBPM (ETEV).

- Intentar hacer los controles de INR en los Centros de Salud.

1.3: Tener presentes las posibles **interacciones** entre los fármacos antitrombóticos y los fármacos empleados en el tratamiento de la infección por COVID-19.

En los pacientes con anticoagulantes combinados con **antiagregantes**, se debe individualizar en cada caso la actitud a seguir, ya que en este escenario clínico debe evitarse el uso de nuevos antiagregantes.

Key to abbreviations

ATV	Atazanavir
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
RDV	Remdesivir
FAVI	Favipiravir
CLQ	Chloroquine
HCLQ	Hydroxychloroquine
RBV	Ribavirin
TCZ	Tocilizumab
IFN-β	Interferon beta

Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic									
	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Acenocoumarol	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Apixaban	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↓	↔
Argatroban	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Aspirin (anti-platelet)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Betrixaban	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Clopidogrel	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Dabigatran	↑	↔ or ↓	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Dalteparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dipyridamole	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Edoxaban	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Eltrombopag	↔	↓17%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enoxaparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Heparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Phenprocoumon	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Prasugrel	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Rivaroxaban	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↓	↔
Streptokinase	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ticagrelor	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Warfarin	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↔

2) COAGULOPATIA POR COVID-19

En la infección por COVID-19 se están evidenciando trastornos de la hemostasia que pueden ser un factor de mal pronóstico (dímeros-D > 1000 ng/mL p.ej.) en la evolución del cuadro. Parece claro el predominio protrombótico sobre el hemorrágico. Además de la “tormenta de citokinas” por activación macrofágica, el daño endotelial parece implicado en la génesis del SDRA (de ahí los DD elevados). Por otra parte, los pacientes, una vez que están mejorando de la insuficiencia respiratoria, pueden sufrir una segunda oleada de complicaciones trombóticas (TEP, ictus, arteriales) a partir de los 10-15 días del ingreso que pueden causar el fallecimiento o graves secuelas.

Como consecuencia de lo anterior, se proponen las siguientes **recomendaciones**.

2.1) En todos los pacientes con sospecha de infección por COVID-19 se valorará en el área de Urgencias los siguientes **biomarcadores**: INR, TTPA (ratio), fibrinógeno, dímeros-D, PCR y ferritina.

2.2) Todo paciente COVID-19 (+) ingresado debe recibir **profilaxis** con HBPM SC ajustada a peso. Se iniciará ya desde el área de Urgencias, adaptando luego en planta la hora de administración (7-9 h AM) para realizar controles de aXa si fuera necesario:

Adultos (en todos los casos):

- peso < 80 kg: enoxaparina 40 mg/24h ó bemiparina 3500 UI/24h;
- peso 80-100 kg: enoxaparina 60 mg/24h ó bemiparina 5000 UI/24h;
- peso > 100 kg: enoxaparina 80 mg/24h;
- en los pacientes con insuficiencia renal (FG < 30 mL/min) se usará el 50% de la dosis teórica por peso y se ajustará para un nivel de aXa de 0.3-0.6 U/mL.

Niños (sólo en los casos graves, con inmovilización o con otras comorbilidades de riesgo protrombótico):

- edad inferior a 1 año: enoxaparina, 1 mg/kg/24h
- edad superior a 1 año: enoxaparina, 0.5 mg/kg/24h

2.3) En los **pacientes** considerados “**de alto riesgo**” la experiencia de otros centros (como La Paz) parece recomendar el uso de “dosis intermedias” de HBPM durante el ingreso (enoxaparina 1 mg / kg peso / 24 h; en caso de FG < 30 mL/min administrar enoxaparina 0.25 mg / kg peso / 12 h). No existe ninguna evidencia (más allá de recomendaciones de grupos con mayor casuística) para esta recomendación, por lo que mantener sólo dosis profilácticas sería una opción también válida.

Ante la falta de evidencia, la Comisión de Trombosis del HUVR va a intentar promover un ensayo clínico abierto dónde se compare la eficacia y seguridad de ambas pautas.

Un problema adicional es la selección de los pacientes que se consideran de alto riesgo. Entre expertos hay consenso en considerar aquellos pacientes con dímeros-D > 3000 ng/mL ó con un SIC-score ≥ 4 . Otros pacientes (ETEV previa, trombofilia conocida, marcadores inflamatorios muy elevados⁽¹⁾) serán considerados para ello individualmente (se recomienda consultar actitud a seguir con Hematología).

Category	Parameter	0 point	1 point	2 points
Prothrombin time	PT-INR	≤ 1.2	>1.2	>1.4
Coagulation	Platelet count ($\times 10^9/L$)	≥ 150	<150	<100
Total SOFA	SOFA four items	0	1	≥ 2

SIC score

(1) Marcadores inflamatorios: PCR > 150, DD entre 1500 y 3000, ferritina > 1000, linfopenia < 800, IL-6 > 40, ¿procalcitonina?

2.4) Se debe ser **proactivo en la búsqueda de ETEV**:

Ante la sospecha de un TEP (hipoxemia mantenida o agravada a pesar de una mejoría de los marcadores de inflamación es un dato muy característico; taquicardia, hipotensión, elevación progresiva de los dímeros-D): se recomienda aumentar la HBPM a dosis terapéuticas (enoxaparina 1 mg / kg peso / 12 h; bemiparina 115 UI / kg peso / 24 h) y valorar el beneficio / riesgo de realizar un angio-TAC, una ecocardiografía u otros métodos de imagen confirmatorios.

Se debería facilitar la realización de ecodoppler venoso a pie de cama en todos los pacientes con sospecha clínica posible de ETEV (incluida persistencia / elevación de DD pese a mejoría de parámetros inflamatorios / respiratorios).

2.5) Al **alta a domicilio** por mejoría se debe mantener una pauta de profilaxis con HBPM. Su duración es controvertida. Esta Comisión considera adecuado el uso de “profilaxis extendida” hasta 4-6 semanas (mínimo 30 días), sobre todo si el paciente tiene actividad física limitada. Señalar que se han producido reingresos por nuevo cuadro de insuficiencia respiratoria debidos a un TEP.

2.6) Los **pacientes en control domiciliario** muy sintomáticos (sobre todo si limitación de movilidad por las mialgias) también deberían recibir profilaxis con HBPM. Esto se aplica también a los “casos posibles” con síntomas compatibles y sin test biológico realizado.

2.7) Las mujeres **gestantes** con infección por COVID-19 deben recibir, al menos profilaxis con HBPM en el puerperio (hasta 6 semanas posparto). Algunos expertos (la SETH, pero no la SEGO) recomendarían también la profilaxis antenatal con HBPM, sobre todo si coexisten otros factores generales de riesgo de ETEV del RCOG (edad > 35 años, IMC > 30, tabaquismo, varices, embarazo gemelar, etc). Así se aconsejaría profilaxis con HBPM si hay 4 criterios antes de la semana 28 y 3 criterios después de esta semana (considerando ya la infección COVID-19 como uno de dichos criterios)

2.8) Las mujeres que usen **anticonceptivos hormonales combinados** con infección por COVID-19 deberían recibir profilaxis con HBPM durante el período de infección. La AEEM (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia) propone como opciones válidas también el cambio a anticonceptivos “sólo gestágenos” o, en el caso de ingreso, la supresión transitoria del anticonceptivo. La **terapia hormonal de la menopausia** será, en general, retirada (salvo sintomatología climatérica importante) o cambiada a vía transdérmica o tibolona, y se iniciará HBPM. Estas recomendaciones van a ser consensuadas de forma detallada próximamente entre la AEEM y la SETH.

2.9) Los **antiagregantes plaquetarios** “per se” no tienen, hasta ahora, ningún papel en la prevención de la trombosis en la infección por COVID-19. Si el paciente ya estuviera antiagregado por otra causa (cardiopatía isquémica, ictus, etc) y va a recibir fármacos para la infección por COVID-19, valorar las posibles interacciones (fundamentalmente con clopidogrel) y consultar con la especialidad correspondiente la actitud a seguir de forma individualizada.

2.10) No existen datos que permitan recomendar o contraindicar el uso de **fármacos fibrinolíticos** (rtPA) en el manejo de “código ictus” en los pacientes con infección COVID-19. Individualizar la decisión en función de la situación clínica y analítica (dado el riesgo de trombocitopenia o coagulopatía).

2.11) El **tratamiento sustitutivo** (plasma, plaquetas, fibrinógeno) se reserva para los pocos casos (1%) con sangrado activo y “coagulopatía biológica (TP y/o TTPA alargados, descenso de plaquetas y/o fibrinógeno). No se considera justificado dicho tratamiento si no hay clínica hemorrágica. Como medida de precaución se recomienda no corregir la hipofibrinogenemia más allá de 1.5 g/L (150 mg/dL) y **evitar el uso de fármacos antifibrinolíticos (ácido tranexámico)** por vía sistémica (oral o parenteral) para evitar las complicaciones trombóticas.

3) REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Hunt B, Retter B, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated coagulation in patients infected with COVID-19. 25th March 2020. Disponible en: **¡Error! Referencia de hipervínculo no válida.**
- 2) Thachil J, Tang N, Gando S, Faalanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. JTH 2020. doi:10.1111/JTH.14810
- 3) 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. JTH 2020. doi:10.1111/JTH.14817
- 4) Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. JTH 2020. doi:10.1111/JTH.14768

- 5) Han 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. Clin Chem Lab 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
- 6) Hospital Universitario La Paz. Protocolo de tromboprofilaxis en pacientes con infección COVID-19. Abril-2020.
- 7) SEHH / SETH. Recomendaciones para el control de anticoagulación en la situación actual de epidemia por coronavirus. 24-Marzo-2020; disponible en: www.seth.org
- 8) ASH (American Society of Haematology). COVID-19 and Coagulopathy: frequently asked questions; version 1.0; April 1, 2020. Disponible en www.ash.org
- 9) Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Familias. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud. Nuevos requisitos para la dispensación de anticoagulantes orales de acción directa ante la situación de crisis sanitaria por COVID-19. 3-Abril-2020.
- 10) Ministerio de Sanidad. Documento técnico. Manejo clínico del COVID.19: Unidades de Cuidados Intensivos. 19-Marzo-2020.
- 11) Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. JTH 2020. doi:10.1111/JTH.14781
- 12) Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. JTH 2020. doi:10.1111/JTH.14821
- 13) Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. BMJ Open. 2017 Sep 27;7(9):e017046.
- 14) Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. Semin Immunol. 2016 Dec;28(6):561-569
- 15) Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? Thromb Haemost. 2017 Feb 28;117(3):437-444
- 16) 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
- 17) Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. Emerging Microbes & Infections 2020. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327>

i

Versión 1.1

FECHA DE ELABORACION 8-4-2020

**ESTE DOCUMENTO SE REVISARÁ QUINCENALMENTE
(O ANTES EN CASO DE QUE APAREZCA ALGUNA EVIDENCIA RELEVANTE)**