

COVID-19: el turno de los anticoagulantes

SCOLARI MJ

Servicio de Farmacia. Farmacéutico Referente de Farmacia Clínica. Hospital Británico de Buenos Aires (Argentina)

Fecha de recepción: 28/05/2020 - Fecha de aceptación: 29/05/2020

Señor Director:

El conocimiento sobre los eventos fisiopatológicos asociados a la infección por COVID-19 (SARS – CoV – 2) crece a pasos agigantados. En el último tiempo, se han encontrado fenómenos histológicos, compatibles con coagulopatías, en autopsias de pacientes fallecidos tras la infección por COVID-19¹. Estos hallazgos, han sido explicados por la ocurrencia de un fenómeno denominado inmutrombosis, que se presentaría en los pacientes severos infectados con COVID-19. Este proceso, consiste en una compleja comunicación entre el sistema inmune y el de la coagulación². Una vez establecida la “tormenta de citoquinas”, en la fase inflamatoria de la enfermedad, las interleuquinas 1 y 6 junto con el factor de necrosis tumoral y otros mediadores, estimularían la cascada de coagulación por activación endotelial y liberación del factor tisular. Este evento, sumado al daño tisular inflamatorio, sentaría las bases para un estado de hipercoagulación². A la luz de este conocimiento, la anticoagulación se sumaría a la terapéutica antiviral y antiinflamatoria del paciente con COVID-19, elevando la complejidad de su tratamiento.

Un estudio pionero en la materia es el retrospectivo realizado por Tang³. En él se comparó la mortalidad al día 28 de pacientes con COVID-19 severo bajo tratamiento con heparinas (99) con el cuidado estándar (350 pacientes). En 5 pacientes se empleó heparina sódica 5.000 – 10.000 UI/día y en los 94 restantes se usó enoxaparina 40 – 60 mg/día. Si bien no se hallaron diferencias significativas en la mortalidad entre ambas ramas, parecería haber cierto beneficio en aquellos pacientes con dímero d >3 µl/ml o con un riesgo de coagulopatía inducida por sepsis igual o superior a 4 (según el sepsis *induced coagulopathy score*).

El consenso chino sobre manejo de la coagulación en COVID-19⁴, coloca a las heparinas (heparina sódica y enoxaparina) en la cúspide del manejo de la coagulopatía inducida por COVID-19. Propone realizar tromboprofilaxis a todos los pacientes sospechosos y confirmados para el virus, que estén asintomáticos o con síntomas leves, con reevaluación periódica del estado de coagulación. Si bien esta recomendación parecería ser de alto impacto, desde mi punto de vista marca una diferencia interesante entre el uso de las profilaxis entre oriente (Europa mayormente) y occidente (América Latina). De este lado del mundo, la indicación de tromboprofilaxis es una práctica más que habitual, aunque el riesgo de enfermedad tromboembólica no sea lo suficientemente elevado. Por lo tanto, sin saberlo, ya estábamos adhiriendo a la recomen-

dación del consenso chino. Dejo a criterio del Director y el lector si esto supone una ventaja o no.

Para los pacientes severos con elevado riesgo de coagulación intravascular diseminada o coagulopatía inducida por sepsis, el consenso recomienda anticoagulación con heparina sódica 1 UI/kg/hr por vía endovenosa o bien, enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea, para el paciente moderado. Sin embargo, si el valor sérico del producto de degradación de la fibrina (FDP) es mayor o igual a 10 g/ml y/o el del dímero d mayor o igual a 5 µg/ml, la dosis de heparina sódica recomendada debería estar entre las 3 a 15 UI/kg/hr.

Un desafío terapéutico son los pacientes que desarrollan trombocitopenia inducida por heparinas (HIT). Para ellos, el consenso sugiere argatroban o bivalirudina, anticoagulantes parenterales, sin mención de anticoagulantes orales. En nuestro país, la República Argentina, estos medicamentos no se encuentran disponibles, lo cual supondría una complejidad aumentada en la administración en pacientes ventilados, en comparación con heparinas, ya que deberíamos recurrir a la anticoagulación oral.

Conforme la pandemia avanzaba, comenzó a incrementarse el número de pacientes anticoagulados que contraían COVID-19. En este contexto Testa y colaboradores⁵ proponen rotar la anticoagulación oral a heparinas. Esta recomendación está basada en la mayor facilidad de administrar estos medicamentos en pacientes bajo asistencia respiratoria mecánica y en que los anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K –AVK- y los nuevos anticoagulantes orales –NACOs-) serían influenciados por diversos factores que harían difícil su seguimiento. La única excepción a esta recomendación serían los pacientes con reemplazo valvular, anticoagulados previamente con antagonistas de la vitamina K. Si por alguna razón no fuera posible continuar los AVK, sugieren una dosis de 100 UI/kg/día tanto de heparina sódica como de enoxaparina, evaluando riesgos y beneficios de cada una.

Considerando lo hasta aquí expuesto, tendríamos, en principio, 3 tipos de pacientes a anticoagular con distinta complejidad:

1- Aquellos que requieren anticoagulación de *novo* o previamente anticoagulados tratados o rotados a heparinas, respectivamente.

2- Aquellos anticoagulados de *novo* tratados con heparinas que desarrollan HIT u otra contraindicación.

3- Aquellos con anticoagulación previa, rotados a heparinas que desarrollan HIT u otra contraindicación.

Los dos últimos tipos de pacientes representarían un verdadero desafío. No solo desde el punto de la administración de los fármacos, sino de la elección de los mismos. En este contexto y, apelando al sentido común, parecería ser que los NACOs serían una opción lógica para los que no contamos con anticoagulantes parenterales alternativos a las heparinas. Esto lo baso en que los AVK demoran en iniciar su efecto terapéutico (en comparación con los NACOs). Esta situación nos pondría en un "gris" entre la suspensión de la heparina y el inicio de acción de los AVK, ya que la posibilidad de realizar el clásico "puente" no sería una opción. Esta posibilidad podría hacerse extensiva a los pacientes que estaban previamente anticoagulados con AVK y que ya no pueden recibir heparinas. Claro está, que esta recomendación, si se me permite, está en el nivel de recomendación de experto o menor.

Wang y colaboradores⁶ han mostrado que un 11% de los pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica, según score de Padua, presentan, a la vez, alto riesgo de sangrado. Este hallazgo pone de relieve la necesidad de una evaluación en exceso criteriosa a la hora de abordar o prevenir los fenómenos trombóticos por COVID-19. Probablemente, la compresión neumática sea el camino a seguir mientras se aminoran los fenómenos hemorrágicos, monitoreando muy de cerca el riesgo de trombosis.

A modo de cierre, si bien las heparinas parecerían el camino a seguir en el abordaje y profilaxis de las complicaciones trombóticas provocadas por la infección por COVID-19, la calidad de evidencia que sustenta su uso es baja o muy baja y nos quedan, al menos 3 interrogantes por responder o comenzar a hacerlo:

1- Qué dosis emplear, especialmente de heparina sódica, a la hora de anticoagular.

2- Qué anticoagulante usar cuando las heparinas están contraindicadas.

3- Qué conducta seguir, desde un punto de vista de la anticoagulación o la tromboprofilaxis, cuando los pacientes se van de alta.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

Financiación: El autor declara no haber contado con ningún tipo de financiación para la redacción de este artículo.

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. Henry B, Vikse J, Benoit S, Favaloro E, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. 2020; Clin Chim Acta: 167-73.
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. 2020. J Thromb Haemost. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
4. Song J, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li W, Zhou Z. et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. 2020; Mil Med Res. doi: 10.1186/s40779-020-00247-7.
5. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. Intern Emerg Med. 2020; doi: 10.1007/s11739-020-02331-1.
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.