



Diferentes estudios han sido publicados respecto a posibles marcadores pronósticos en pacientes infectados con COVID-19, como por ejemplo el Dímero D (DD), y la detección de coagulopatía grave (CID) en pacientes gravemente enfermos^(1,2). Estos resultados preliminares no permiten elaborar recomendaciones en uno u otro sentido. Sin embargo, ante el estado de emergencia sanitaria realizamos una serie de sugerencias prácticas que serán actualizadas regularmente conforme existan avances en la evidencia científica.

1. Marcadores de la coagulación al momento de hospitalización

Tang y colaboradores demostraron que la alteración de los valores de PDF, tiempo de protrombina (TP) y DD al momento de la internación fueron factores relacionados con la muerte en pacientes con COVID-19⁽²⁾. En el caso del DD, la mediana de los no-sobrevivientes fue entre 3 y 4 veces mayor que la de los sobrevivientes [2.12 (0.77-5.27) vs. 0.61 (0.35-1.29), $p < 0,001$]. Más del 70% de los pacientes que no sobrevivieron desarrollaron criterios de CID. En paralelo, un estudio retrospectivo⁽³⁾ detectó, en análisis multivariado, que la elevación del DD al momento de la internación (punto de corte 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) fue asociado con incremento de la mortalidad (OR 18,42; IC95% 2,64-128,55, $p = 0,0033$). Es necesario remarcar que el DD puede estar elevado en pacientes añosos y con comorbilidades, dificultando el análisis de su valor como factor pronóstico.

La Subcomisión de H&T recomienda:

- Determinaciones al momento de internar un paciente: TP, TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activado) y recuento de plaquetas. De tener disponibilidad: DD (inmunoturbidimétrico/ELISA), fibrinógeno y PDF.

- Si el nivel de DD es elevado o se detectan otras alteraciones en los parámetros de hemostasia se sugiere monitoreo regular de las mismas, usualmente cada 24-48 horas.
- Si las alteraciones de laboratorio cumplen con los criterios de CID (ver más adelante) se sugiere internación en sala de cuidados intensivos.

2. Profilaxis y tratamiento antitrombótico del paciente con COVID-19

A. Profilaxis antitrombótica en el paciente no grave

Un estudio para evaluar el impacto de la heparina en la mortalidad al día 28 de internación no encontró diferencias entre los que recibieron algún tipo de heparina versus los que no lo recibieron (30,3% vs 29,7%, $p = \text{ns}$)⁽⁴⁾.

La SC de H&T recomienda:

- No uso sistemático de trombotrombolisis farmacológica en pacientes internados por COVID-19 no grave.
- Sugerimos evaluar la indicación de trombotrombolisis según las recomendaciones nacionales⁽⁵⁾.

B. Manejo del paciente crónicamente anticoagulado

La SC de H&T recomienda:

- En pacientes previamente anticoagulados con dicumarínicos o anticoagulantes orales directos, el cambio a heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) durante la internación.

C. Trombotrombolisis en pacientes con infección severa por COVID-19

La SC de H&T recomienda:

- En pacientes internados en UCI trombotrombolisis farmacológica con HBPM (evitar con depuración

de creatinina menor a 30 mL/min) o HNF en caso de no existir contraindicación (sangrado activo mayor, recuento de plaquetas menor a $30 \times 10^9/L$).

- Individualizar el tratamiento en pacientes con un recuento de plaquetas entre 30 y $50 \times 10^9/L$.

D. Manejo de coagulopatía grave por COVID-19

En los estudios preliminares publicados, alrededor del 20-50 % de los fallecidos presentaron coagulopatía severa^(3,4). No existe evidencia sólida que indique que la neumonía grave por COVID-19 tiene mayor riesgo de desarrollar una coagulopatía grave que la relacionada a otros agentes virales o bacterianos. Sin embargo, es llamativo destacar que en la epidemia de virus SARS del 2003 sólo el 2,5% de los pacientes con neumonía grave presentaron CID⁽⁶⁾.

En un estudio, los pacientes severamente enfermos con criterios de coagulopatía por sepsis (Tabla 2) o DD mayor a $3 \mu g/mL$ que recibieron tromboprolifaxis con algún tipo de heparina tuvieron una reducción del 20% en la mortalidad (32.8% vs 52.4%, $p=0.017$)⁽⁴⁾.

La SC de H&T recomienda:

- Valoración del desarrollo de coagulopatía severa

cada 24 horas como factor pronóstico mediante los índices de la ISTH de CID o coagulopatía inducida por sepsis^(7,8) (Tablas 1 y 2).

- Utilización de profilaxis con HBPM o bajas dosis de HNF en infusión continua -10 UI/kg/h- (excepto que el recuento de plaquetas sea menor a $30 \times 10^9/L$, sangrado activo, fibrinógeno menor a 100 mg/dL, y TP o TTPA >1,5 veces el valor normal)⁽⁷⁾.

3. Manejo de sangrado mayor en pacientes con COVID-19

La SC de H&T recomienda:

- No corregir las alteraciones en los parámetros de la hemostasia en aquellos pacientes que no presenten sangrado.
- Sangrado mayor y fibrinógeno menor a 100 mg/dL: corrección con plasma fresco congelado o concentrado de fibrinógeno.
- Sangrado mayor y recuento menor a $50 \times 10^9/L$: transfusión de plaquetas.
- Pacientes con CID: no recomendamos el uso de antifibrinolíticos por el riesgo de trombosis. No hay evidencia para el uso de factor VII activado recombinante, ya que puede aumentar el riesgo

Tabla 1. Criterios para CID (índice ISTH)⁽⁹⁾

	0	1	2	3
Recuento de plaquetas $10^9/L$	> 100	< 100	< 50	
PDF o DD	N		< 5 x LSN	≥ 5 x LSN
TP	< 3s	$\geq 3s$ o RIN >1.3	$\geq 6s$ o RIN > 1.5	
Fibrinógeno	> 1g/L	$\leq 1g/L$		

Aplicar el índice sólo a pacientes con una enfermedad de base conocidamente asociada a CID. Un puntaje ≥ 5 tiene una sensibilidad de 93% y una especificidad de 98% para el diagnóstico de CID. Cedido por Fondevila CG⁽⁹⁾.

Tabla 2. Coagulopatía inducida por sepsis (CIS) (índice ISTH)⁽⁸⁾

	Rango	Puntaje
Recuento de plaquetas $10^9/L$	100-150	1
	<100	2
RIN	1,2-1,4	1
	>1,4	2
Score SOFA	1	1
	≥ 2	2

Criterio diagnóstico de CIS ≥ 4

trombótico en pacientes con CID.

4. Púrpura trombocitopenica inmune (PTI)

La SC de H&T recomienda:

- Disminuir la exposición a esteroides, especialmente al inicio del tratamiento, con dosis reducidas a la mitad durante dos o tres semanas y rápido descenso. Como alternativa, al inicio, puede usarse dexametasona 40 mg 4 días y repetir 3 ciclos.
- En caso de falla a corticoterapia dar inicio precoz de romiplostin o eltrombopag como 2ª línea.
- Evitar el rituximab u otro inmunosupresor.
- El paciente con PTI esplenectomizado no está más predisuesto a infectarse con COVID19, pero podrían tener dificultad en el manejo de ciertas infecciones bacterianas.
- Estos pacientes deben estar al día con sus vacunas (Hemophilus influenzae, neumococo, Neisseria meningitidis) y recibir anualmente vacunación antigripal.
- Si la esplenectomía es el tratamiento indicado, posponerla.

IMPORTANTE: cualquier cambio en la medicación para PTI debe ser discutido con el hematólogo y NO suspender medicación a menos que éste se lo indique.

5. Manejo ambulatorio de pacientes anticoagulados

La SC de H&T recomienda:

- Extender el lapso de controles de anticoagulación, considerando el tipo de anticoagulante, motivo de anticoagulación, riesgo de sangrado y labilidad de RIN. Reforzar pautas de alarma y brindar un contacto a distancia ante eventuales complicaciones del tratamiento.
- Evitar la consulta presencial, en especial en añosos o con factores de riesgo para infección grave por COVID-19. Como opción: consulta de terceros o a distancia -telemedicina- y recetas digitales.
- Evaluar, para aquéllos que cuenten con el recurso, el control con dispositivos portátiles (tipo Coagu-check® o similar).
- Recomendar medidas de precaución al momento de la extracción de sangre: evitar aglomeraciones, preferir laboratorios descentralizados y extracción domiciliaria.
- En todos los casos en que la pauta terapéutica elegida difiera de las guías, dejar asentado en la HC

que esto se hace en virtud de la pandemia y para minimizar la exposición social del paciente.

- Ante el posible inicio de tratamientos antivirales contra coronavirus evaluar interacción con anticoagulantes orales directos o dicumarínicos.

A. Fibrilación auricular⁽¹²⁾

- En pacientes bajo dicumarínicos se sugiere extender el intervalo de los controles a 6-8 semanas (RIN lábil o alto riesgo de sangrado) y 10-12 semanas para pacientes usualmente estables. Si no fuera posible, remplazarlos por anticoagulantes orales directos (AOD), si no existieran contraindicaciones.
- En pacientes con AOD se sugiere evitar controles clínicos/analíticos excepto en aquellos pacientes con labilidad en la depuración de creatinina.
- Pacientes que deban iniciar anticoagulación: se sugiere el uso de los AOD si no hubiera contraindicación. Si no fuera posible acceder a los AOD, se sugiere iniciar dicumarínicos siguiendo las recomendaciones detalladas en consideraciones generales. En pacientes con FA no valvular, SIN historia cardioembólica y con CHA2DS2VASC bajo, podría considerarse diferir el inicio de anticoagulación, remplazándolo por antiagregación simple, aunque los casos deberán evaluarse individualmente y no existe consenso en la subcomisión para tal recomendación. Las heparinas o HBPM no son una opción adecuada para el largo plazo.

B. Pacientes con remplazo valvular mecánico

- Se sugiere extender el lapso de los controles de RIN a 4-6 semanas ante RIN lábil o alto riesgo de sangrado, y 8-10 semanas para el resto de los pacientes.

C. Enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)⁽¹³⁾

- En pacientes con ETEV que iniciaron terapia con enoxaparina sugerimos, de ser posible, extender el período de tratamiento inicial más allá de los 7 días (tomando el recaudo de que dicha medida no genere mayor interacción con el sistema de salud) sin migrar a la vía oral. En especial cuando se anticipe la necesidad de interrupciones frecuentes para realizar procedimientos, así como en los pacientes con cáncer.
- En cuanto a la etapa de tratamiento oral, se recomienda utilizar AOD, si no existieran contraindicaciones.

caciones. Considerando la poca evidencia, la menor eficacia y el mayor sangrado deberá analizarse caso por caso antes de indicar AOD en pacientes con trombosis cerebral o esplácnica, sospecha de trombofilia (en especial antifosfolípidos) o trombosis asociada a cáncer cerebral, digestivo o genitourinario.

- Cuando se opte por dicumarínicos para el seguimiento del tratamiento inicial, se recomienda seguir las pautas generales ya mencionadas.
- En pacientes con AOD o enoxaparina se sugiere evitar controles clínicos/análíticos excepto en aquellos pacientes con labilidad en la depuración de creatinina, trombosis extensas al diagnóstico o sospecha clínica de progresión.
- En pacientes bajo dicumarínicos se sugiere extender el intervalo de los controles a 6-8 semanas (RIN lábil o alto riesgo de sangrado) y 8-10 semanas para

pacientes usualmente estables. Si no fuera posible, reemplazarlos por anticoagulantes orales directos (AOD), si no existieran contraindicaciones.

- Respecto a las consultas relacionadas con la suspensión de la terapia anticoagulante, una consulta de este tipo siempre será larga y presencial, implica ecodoppler de control, laboratorio con impacto en la toma de decisiones, explicar la profilaxis futura, conducta ante embarazo, estudio familiar, etc. En ETEV proximal espontánea o con un desencadenante trivial, se sugiere posponer la decisión, sobre todo en pacientes estables y que no han tenido complicaciones de sangrado. En caso de ETEV provocada o distal, como pauta general se sugiere suspender el tratamiento una vez cumplida la duración mínima recomendada por las guías para cada caso.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-733.
2. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844-847.
3. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62
4. Tang N, Huan B, Chen X, Gong J, Dengju L, Ziyong S. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print].
5. Vazquez F, Korin J, Baldessari E et al. Recomendaciones actualizadas para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en Argentina. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2020; 80: 69-80.
6. Wong R, Wu A, To KF. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ.* 2003; 326: 1358-1362.
7. Wada H, Thachil J, Di Nisio M et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 761-7.
8. Iba T, Levy JH, Warkentin TE et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019; 17: 1989-1994.
9. Fondevila C. Coagulación intravascular diseminada. *Hematología.* 2018; 22: 37-43.
10. OMS sitio web: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
11. Ministerio de Salud de la Nación sitio web: http://www.msal.gob.ar/index.php?option=com_bes_contenidos
12. Craig T, Samuel W, Calkins H, Chen, Cigarroa, J Cleveland Jr. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2019, e125-e151.
13. Witt D; Nieuwlaat R, Clark N, Ansell J, Holbrook A, Skov J. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous Thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood advances.* 2018 15-19.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.