

COMENTARIO EDITORIAL



Claudia Almonte

Coagulopatía en COVID-19

¿Existe evidencia sobre su tratamiento?

Claudia Almonte, MD, FESC, FACC, FSIAC^a Annie Gisselle Ramírez Peña, MD^b Ronald Salvador Arthur, MD^c

La enfermedad por SARS-CoV-2 es una infección causada por un virus identificado inicialmente a finales del año 2019 que ha ocasionado más de 68 millones de afectados y alrededor de 1.5 millones de muertes en todo el mundo (1). Desde marzo de 2020, se incluye la coagulopatía como parte importante en la fisiopatología de esta infección, identificada originalmente por la evidencia en autopsias de microangiopatía trombótica, siendo estas alteraciones trombóticas posteriormente reconocidas clínicamente en múltiples series (2-4).

Las anomalías protrombóticas, la elevación de marcadores de hipercoagulabilidad y la agresión endotelial severa mediada por el proceso de inflamación viral son indicativas de mayor riesgo de eventos trombóticos en estos pacientes (5,6). Por esta razón, el tratamiento de la enfermedad tromboembólica asociada a la COVID-19 pasó a formar parte de los objetivos terapéuticos en el manejo de la enfermedad (7,8). El consenso internacional reflejado en las guías recomienda la utilización de anticoagulantes de forma rutinaria, salvo la presencia de contraindicaciones, en pacientes que padecen COVID-19 con miras a prevenir la aparición de enfermedad tromboembólica (9,10). No obstante, como consecuencia de la rápida evolución de la pandemia y la ausencia de evidencia asociada, hasta el momento la práctica hospitalaria es muy diversificada en cuanto a la elección del fármaco, la dosis de este y la duración de la terapia anticoagulante.

Teniendo esto en consideración, Nadkarni y colaboradores (11) buscaron encoger la brecha en la evidencia al diseñar un estudio que consistió en un análisis observacional, retrospectivo que evaluó la asociación entre anticoagulación y eventos intrahospitalarios en 4.389 pacientes hospitalizados con COVID-19 en cinco hospitales de la ciudad de Nueva York. De estos pacientes, 900 fueron tratados con anticoagulación terapéutica y 1.959

con anticoagulación profiláctica, evidenciando una asociación significativa entre anticoagulación (terapéutica o profiláctica) y una disminución en la mortalidad intrahospitalaria. De igual forma, se observó una disminución en la necesidad de intubación en comparación con pacientes que no recibieron anticoagulantes.

De los pacientes analizados, 89 presentaron eventos de sangrado mayor, 3 % de los sujetos pertenecientes al grupo de anticoagulación terapéutica, una cantidad mayor que aquellos que pertenecieron al grupo de anticoagulación profiláctica (1.7 %) o no anticoagulación (1.9 %) (11). El riesgo de hemorragia es una de las variables más importantes a considerar antes de iniciar la medicación anticoagulante. En este estudio, la frecuencia de sangrado fue relativamente baja, similar a lo evidenciado en otras cohortes de pacientes con COVID-19 en las cuales se evaluó el uso de anticoagulación (12,13).

Otro de los objetivos del estudio fue realizar una descripción patológica de los hallazgos trombóticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2; se analizaron 26 especímenes en autopsia, encontrándose evidencia de enfermedad tromboembólica en 11 de estos (42 %) (11). Hubo sospecha clínica de coagulopatía solo en uno de los pacientes, denotando la posibilidad de que no sea factible limitar el inicio de anticoagulación únicamente en pacientes que tengan datos clínicos de enfermedad tromboembólica.

El estudio de Nadkarni *et al.* incluyó una población considerable y fue uno de los primeros en ofrecer evidencia científica de que la anticoagulación se asocia a disminución de la mortalidad en pacientes con COVID-19 (11). Añadiendo a estos hallazgos, otras revisiones han observado una asociación entre el uso de anticoagulantes y reducción en eventos de morbimortalidad (12-14), por lo que atendiendo a la fisiopatología de la enfermedad y la demostración de trombosis independientemente de la

^a Medicina Cardiovascular Asociada. Santo Domingo, República Dominicana. Directora del Departamento de Cardiología, Centro Médico de Diabetes, Obesidad y Especialidades. Santo Domingo, República Dominicana. Gerente del Servicio de Medicina Interna y Especialidades del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares. Santo Domingo, República Dominicana; ^b Coordinadora del Departamento de Cardio-oncología, Medicina Cardiovascular Asociada. Santo Domingo, República Dominicana. Instituto Tecnológico de Santo Domingo. Santo Domingo, República Dominicana; ^c Medicina Cardiovascular Asociada. Santo Domingo, República Dominicana

aparición clínica, es razonable considerar el uso de anticoagulación en todos los pacientes que padezcan COVID-19. Sin embargo, no se puede concluir con certeza que el uso de anticoagulantes haya sido responsable de los beneficios clínicos debido a que, hasta ahora, todos los estudios han sido análisis retrospectivos. Por otra parte, no está definido si estos beneficios son suficientes para contrarrestar el riesgo de sangrado asociados al uso de esta terapia.

De igual manera, es necesario robustecer el bagaje de conocimientos sobre la coagulopatía asociada a COVID-19 con evidencia de alta calidad que responda otras preguntas clínicas relevantes sobre la patología. Hasta el momento se desconoce con exactitud si el uso de anticoagulantes tiene un impacto significativo en la mortalidad y morbilidad de estos pacientes. Tampoco se conoce si se debe iniciar un anticoagulante a todo paciente diagnosticado con COVID-19 o si deben existir parámetros clínicos y paraclínicos que guíen esta decisión dependiendo del riesgo del paciente. En adición a esto, hasta el momento no existe un lineamiento claro del tipo de anticoagulante a utilizar y la dosis que permita trazar regímenes terapéuticos uniformes y basados en evidencia contundente. Sería de gran utilidad conocer si existe mayor beneficio para los pacientes dependiendo de la clase de anticoagulante utilizado.

La temporalidad de la terapia anticoagulante a ser administrada a los pacientes con COVID-19 es otro de los

factores que debe ser definido. Hasta el momento no existen datos que apoyen inequívocamente la prolongación de la terapia tras el egreso (15), pero podría ser razonable continuar la anticoagulación en pacientes que se identifiquen con alto riesgo de enfermedad tromboembólica. Actualmente existen herramientas para estratificar el riesgo de tromboembolismo venoso que podrían ser útiles si se aplican a pacientes que padecen COVID-19 al momento del alta hospitalaria, como las puntuaciones de Padua y Caprini (16). Esto podría ser útil para orientar en la decisión de mantener la terapia anticoagulante, en adición a otros marcadores paraclínicos que reflejen un estado de anomalía de la hemostasia, como el dímero D, el producto de degradación de la fibrina y el tiempo de protrombina (8).

Desde diciembre de 2019, la comunidad médica ha tenido una carrera contra el tiempo implementando múltiples estrategias para reducir la mortalidad de la COVID-19, apoyándose de estudios observacionales que, a pesar de no tener un adecuado poder estadístico, han sido la única herramienta disponible para guiar el abordaje terapéutico e incidir en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. El estudio realizado por Nadkarni y colaboradores (11) ofrece un buen punto de partida para estimular el diseño de ensayos aleatorizados que evalúen el uso de la terapia anticoagulante y su impacto en la reducción de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2020 [consultado 7 diciembre 2020]. Disponible: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(10):1135-1140.
3. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder J, Rizzo S, Pfeferman M et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(18):2060-2072.
4. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1743-1746.
5. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50(3):580-586.
6. Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120-128.
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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1094-1099.
8. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(23):2950-2973.
9. Moores L, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen J, Doerschug K et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(3):1143-1163.
10. Spyropoulos A, Levy J, Ageno W, Connors J, Hunt B, Iba T et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(8):1859-1865.
11. Nadkarni G, Lala A, Bagiella E, Chang H, Moreno P, Pujadas E et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(16):1815-1826.
12. McBane II R, Torres Roldan V, Niven A, Pruthi R, Moreno Franco P et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(11):2467-2486.
13. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [consultado 7 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1720978> doi: 10.1055/s-0040-1720978
14. Flumignan R, Tinôco J, Pascoal P, Areias L, Cossi M, Fernandes M et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020.
15. Roberts L, Whyte M, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1347-1350.
16. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 [consultado 7 diciembre 2020]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02242-0> doi: 10.1007/s11239-020-02242-0