

Anticoagulación en tiempos de pandemia por COVID-19

Anticoagulation in times of COVID-19 pandemia

Korin J.

Consultorios Hematológicos. Buenos Aires. Argentina

jkorin2009@hotmail.com

Fecha recepción: 16/6/2021

Fecha aprobación: 16/6/2021



EDITORIAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 n° 2: 41-48
Mayo - Julio 2021

Palabras claves: COVID-19,
anticoagulación,
guías de profilaxis y tratamiento

Keywords: COVID-19,
anticoagulation,
prophylaxis and therapeutic guidelines

La pandemia de COVID-19 ha producido un cambio drástico en nuestros estilos de vida, perspectivas y preocupaciones. En el campo de la Hemostasia y Trombosis se ha publicado información en forma abundante y, sin embargo, la incertidumbre invadió nuestra tarea médica diaria, incluyendo la certeza sobre prácticas de anticoagulación bien establecidas previamente. Este artículo describe someramente la nueva información recogida, algunas recomendaciones preliminares de las Sociedades Científicas Internacionales y opiniones personales producto de la batalla diaria con el virus SARS-COV2.

COVID 19 pandemia produced a drastic change in our lifestyles, perspectives and concerns. In the field of Thrombosis and Haemostasis, a great amount of information was published; however, a loss of certainty invaded our medical daily work, including well-established practices for anticoagulation. This

article describes some of the new information gathered as well as early provisional recommendations of International Scientific Societies and personal opinions taking into account the first 18 months of dealing with the SARS-COV2 virus.

¿Qué aprendí yo de la pandemia?

- 1) A tolerar la incertidumbre en las conductas médicas.
- 2) A desconfiar de la solvencia técnica de las autoridades sanitarias.
- 3) A resignar mis libertades de circulación, relación familiar y social.
- 4) A tratar de evitar el temor a la calle o a mi prójimo.
- 5) A comprobar una vez más que los políticos, sin importar su ubicación oficialista u opositora, buscan ante todo su rédito personal o partidario.
- 6) Que el mérito y las instituciones se desprecian en

nombre de la salud de la población.

- 7) Que mis remuneraciones se han ido a pique y las condiciones de trabajo no son garantía suficiente de protección.
- 8) Que las vacunas nunca llegan con la prontitud necesaria.
- 9) Que la educación médica virtual será la única posible para este tiempo, pero es notablemente inferior a la presencial.
- 10) Que mi tarea docente está más dependiente del soporte técnico de la plataforma que de la comprensión del auditorio de lo que se expone.

¿Qué aprendimos los hematólogos de la pandemia?

- 1) La increíble capacidad de realizar un trabajo enorme en asistencia médica en condiciones de brutal sobrecarga y a la vez de producir multi-plataformas de evaluación de terapéuticas en forma prospectiva y randomizada, con colaboración de cientos de hospitales en todo el mundo. Esto no puede más que despertar orgullo y admiración por formar parte de la profesión médica.
- 2) No menos admirable fue la labor de investigadores de Ciencia Básica que caracterizaron rápidamente la cepa responsable, su blanco terapéutico y la dis-regulación inmune del huésped. Esto se logró en pocos meses y fue seguido al poco tiempo por la confección de vacunas disponibles para estudios clínicos, otra proeza de la biología molecular y de la industria farmacéutica.
- 3) En la vida diaria, la decepción por el retraso de los programas de vacunación en nuestros países y sus consecuencias en mortalidad (85000

en Argentina al momento de escribir este artículo), calidad de vida y de muerte (duplicación de la soledad propia del tránsito hacia lo desconocido), pobreza, pérdidas de empleo y retrasos educativos.

- 4) Las distintas sociedades “madres” tuvieron dificultad para elaborar guías por falta de evidencia y el escaso mérito otorgado a los datos observacionales. Se asimiló una enfermedad aparentemente pulmonar y sin embargo multisistémica nueva, masiva, de mortalidad influenciada por la trombosis, con patologías no quirúrgicas de curso predecible y carga trombótica mucho menor.

¿Qué aprendimos sobre anticoagulación en la pandemia?

- 1) En pocos meses se describieron los mecanismos de activación de coagulación en los casos moderados y severos de la enfermedad que se describen en la tabla 1. En el pulmón la combinación de daño epitelial alveolar, invasión del espacio aéreo por células inflamatorias, plaquetas y coagulación extravascular más inmunotrombosis y endotelitis en territorio arterial pulmonar y bronquial produce un daño tricompartmental. Éste es el responsable de la imagen de infiltrados en vidrio esmerilado periféricos que son verdaderos infartos pulmonares responsables de la desaturación de O₂ típica de la enfermedad⁽¹⁾. Similar combinación de efecto directo viral más daño celular por hiper-respuesta inflamatoria del huésped explica el potencial compromiso extrapulmonar en miocardio, riñón, SNC y complicaciones autoinmunes como trombocitopenia y miastenia gravis secundaria.
- 2) La mal denominada coagulopatía del COVID-19

Tabla 1. Mecanismos descriptos para activación de coagulación en COVID-19

Estasis venosa por reposo
Disregulación de inflamación/coagulación
Daño endotelial
Netosis
Activación plaquetaria
Activación de coagulación por factor tisular
Activación de coagulación por factor XIIa
Disbalance entre FvW, HMWM y ADAMTS -13
Aumento de PAI-1 y disbalance fibrinolítico
Anticuerpos antifosfolípidos
Activación de complemento

constituye una trombofilia adquirida de curso agudo con potencial efecto en territorios venosos, arteriales y en microcirculación. Deberíamos haber intuido que solamente tratamientos combinados que interfirieran en varios mecanismos constituirían un régimen terapéutico eficaz.

- 3) Deberíamos también haber supuesto que, si bien recursos útiles a bajas dosis como las heparinas de bajo PM (HBPM) fueron efectivos en complicaciones trombóticas de patologías no quirúrgicas, en COVID 19 podrían no haber sido igualmente efectivas por los múltiples impactos que deterioran la hemostasia, y que el recurso no era aumentar las dosis porque la consecuencia iba a ser el aumento de hemorragias mayores en pacientes frecuentemente sometidos a procedimientos invasivos.

¿Cuáles son los estadios del COVID-19 en que se analizaron conductas antitrombóticas?

El estadio inicial, considerado de bajo riesgo, puede sin embargo producir movilidad reducida y el paciente tener antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV) o trombofilias de alto riesgo ya conocidas, que justifiquen profilaxis primaria. Un estudio en California⁽²⁾ compara la incidencia de TEV a 30 días según que el testeo inicial de sospecha haya sido positivo o negativo para COVID-19. La tasa de positividad de los tests fue 11.8%. Tuvieron TEV el 0.8% de los pacientes positivos versus 0.5% de los negativos. La diferencia se limita a los pacientes que luego debieron internarse. Estos datos no parecen justificar planes masivos de profilaxis de TEV si no hay necesidad de internación. El tiempo en hospitalización es el período de mayor riesgo, proporcional a la

severidad de la infección. Una revisión sistemática y meta-análisis⁽³⁾ revela que los pacientes en sala general tienen en promedio 8% de prevalencia de TEV (5% sintomáticos y 21% si se buscan con ultrasonido en asintomáticos) y, en cambio, los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), 25%. (19% sintomáticos y 45% en asintomáticos estudiados por rutina). Considerando todos los pacientes internados, 20% tienen TEV siendo sintomáticos el 12% y 40% si son detectados por chequeo). En la tabla 3 se exponen los resultados de los trabajos Multiplataforma REMAP-CAP, ATTACC y ACTIV- 4A en sala general y en UCI, aún no publicados pero sí presentados, comparando dosis profilácticas y terapéuticas de HBPM. Dosis terapéuticas de HBPM o HNF por 14 días o hasta cese de requerimiento de O2 o vasotónicos, en pacientes internados en Clínica Médica, con COVID-19 moderado reducen el requerimiento de soporte de órganos vitales y muestran una tendencia a reducir mortalidad, respecto de dosis profilácticas. En cambio, el empleo rutinario en UCI de dosis terapéuticas en pacientes con COVID-19 crítico, no es beneficioso y puede ser perjudicial en algunos pacientes por el efecto adverso de sangrado. El estudio ACTION, NCT04394377⁽⁴⁾, randomizó 615 pacientes de riesgo moderado con dímeros DD elevados y COVID-19 en internación clínica a recibir rivaroxabán 20 mg diarios por 30 días vs profilaxis convencional con HBPM o HNF. El punto primario de eficacia fue mortalidad, duración de internación y de necesidad de O2 durante 30 días. El anticoagulante oral de acción directa (DOAC) tuvo resultados inferiores a la profilaxis convencional. Trombosis ocurrió en rivaroxabán en 7.4% vs 9.9%, mortalidad en 11.3% vs 7.6% y sangrado mayor en 8.4% vs 2.3%. Los resultados, aparentemente

Tabla 3. Resultados de los ensayos Multiplataforma REMAP-CAP, ATTACC y ACTIV- 4A comparando dosis terapéuticas y profilácticas de HBPM en salas de internación general y en UCI

Ensayos Multiplataforma REMAP-CAP, ATTACC y ACTIV-4A HBPM dosis terapéuticas vs profilácticas				
	INTERNACION	GENERAL	INTERNACION	EN UCI
	Dosis Terapéuticas	Profilaxis	Dosis terapéuticas	Profilaxis
Días con soporte de órganos	16%	23%	---	---
Mortalidad	5.7%	7.7%	35.3%	32.6%
Trombosis (TVP, TEP, IAM, ACV)	1.9%	3.2%	6.7%	11.8%
Sangrado mayor	1.6%	0.9%	3.7%	1.8%

opuestos a lo hallado comparando diferentes dosis de HBPM pueden explicarse por la diferente gravedad de los pacientes incluidos o por efectos pleiotrópicos de las heparinas respecto de un DOAC.

Sin embargo hay acuerdo en que todo paciente con COVID-19 debe recibir profilaxis con HBPM o heparina no fraccionada (HNF) en las primeras horas de internación. Ésta es el área donde mayor número de estudios evalúan cuál es la dosis adecuada de profilaxis, aún no completamente establecida, aunque estudios observacionales han resaltado la necesidad del empleo precoz de profilaxis farmacológica. Por ejemplo, un estudio realizado en Mount Sinai, NYC⁽⁵⁾ sobre 2773 internados, previo al empleo de corticoides y tocilizumab, muestra que la mortalidad intrahospitalaria con heparina fue del 29% y sin heparina del 63%. Si se inició HBPM en las primeras 48 horas no hubo diferencias de mortalidad intrahospitalaria entre dosis terapéuticas y profilácticas. Otro trabajo realizado en Michigan⁽⁶⁾ sobre 1351 pacientes internados por COVID-19, muestra que el recibir heparina en cualquier dosis produce una reducción de riesgo de mortalidad intrahospitalaria con un *aHR* de 0.36 y que la dosis profiláctica reduce inclusive la mortalidad a 60 días con un *aHR* de 0.71.

El período post-alta tiene un riesgo intermedio que en algunos pacientes, sobre bases individuales, justifica continuar con profilaxis por al menos un mes. Para este período pueden utilizarse DOACs.

La incidencia de TEV luego de internación por

COVID depende de las secuelas que haya dejado la enfermedad, del grado de inmovilidad y de la persistencia del estado de hipercoagulabilidad de la hospitalización. El registro CORE-19⁽⁷⁾ estudió tres meses post alta a 4906 pacientes, de los cuales 13.2% recibieron profilaxis prolongada (rivaroxabán, apixabán o enoxaparina). Encontró TEV en 1.55%, trombosis arteriales en 1.71%, mortalidad en 4.8% y sangrado mayor en 1.83%. Fueron factores de riesgo para estos efectos adversos: edad avanzada, internación previa en UCI, TEV previo, insuficiencia renal crónica, enfermedad coronaria, carotídea o arterial periférica e índice IMPROVE-VTE >4. Se observó una reducción de riesgo con profilaxis del 46%.

Otro estudio⁽⁶⁾ encuentra un OR para TEV durante 42 días luego del alta de 1.6 con valores más bajos que en el registro CORE: 4.8 por 1000 altas (n: 1877) contra 3.1 por 1000 altas en un grupo comparable de altas en 18.159 pacientes no quirúrgicos.

La tabla 2 muestra algunos de los estudios en curso en los estadios iniciales, en los casos moderados con internación general, en los casos severos internados en UCI y luego del alta. Una lista más completa de la impresionante cantidad de estudios en marcha en el tema puede leerse en esta cita bibliográfica⁽⁹⁾.

Qué aportaron como guías de conducta en anticoagulación en pandemia las sociedades “madres”?

En febrero de 2021, ASH emitió una contestación a preguntas frecuentemente enviadas:

Tabla 2. Conductas antitrombóticas en pacientes con COVID-19

Conductas antitrombóticas en pacientes con COVID -19	
Lugar de estadía del paciente con COVID19	Conducta antitrombótica a evaluar
Su residencia (primeros días de enfermedad leve o contacto estrecho)	Sin conducta vs Aspirina vs Apixaban dosis profiláctica o terapéutica (NCT04498273) Sin conducta vs Rivaroxaban 10 mg (NCT04757857) CARE
Sala de internación general	Profilaxis vs Dosis terapéutica Heparinas REMAP-CAP, ATTACC y ACTIV-4A Rivaroxaban 20 mg x 30 días vs Dosis terapéutica Heparina o Profilaxis habitual (NCT 04394377) ACTION
Cuidados intensivos	Profilaxis vs Dosis terapéutica Heparinas REMAP-CAP, ATTACC y ACTIV-4A
Post alta (al menos dos semanas luego de internación –sala general vs UCI- Comorbilidades, DD al alta, Secuelas por COVID)	Sin conducta vs Profilaxis apixaban (NCT 04650087)

Dexametasona es un inductor de CYP3A4 con capacidad potencial de disminuir las concentraciones de DOAC.

Sarilumab (KEVZARA) y tocilizumab (ACTEMRA) pueden aumentar la actividad de citocromo P450 y no deben administrarse junto con apixabán o rivaroxabán. También pueden incrementar las dosis de warfarina necesarias para rango terapéutico.

Atazanavir y lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones de apixabán y rivaroxabán y disminuyen el metabolito activo de clopidogrel y prasugrel.

HBPM o HNF son preferibles en pacientes críticos por la vida media más corta y las menores interacciones con otras drogas comparados con los DOAC. Los pacientes previamente anticoagulados con dicumarínicos que no puedan monitorearse adecuadamente el RIN durante el confinamiento pueden rotar a DOAC.

No deben rotar a DOAC aquellos pacientes con válvulas mecánicas, dispositivos de asistencia ventricular, fibrilación auricular valvular, SAF o en lactancia. HBPM o HNF siguen siendo los anticoagulantes de elección en el embarazo.

Estas sugerencias son especialmente pertinentes a un momento evolutivo en el trabajo de las plataformas de estudios randomizados en que se evaluaban actividad de los antivirales en COVID-19, lo que lamentablemente no mostró efectividad. Autores italianos habían demostrado un marcado incremento en las concentraciones de los DOAC en el valle, en pacientes tratados con antivirales⁽¹⁰⁾.

El Servicio Nacional de Salud Británico⁽¹¹⁾ ha publicado guías para el manejo de la anticoagulación oral durante la pandemia, que se vuelcan a continuación:

Revise si continúa la indicación para continuar con dicumarínicos y si el riesgo de recurrencia no ha bajado. Los pacientes con TTR > 60% pueden prolongar a 8 semanas o más su intervalo de control.

El paciente que esté en aislamiento por COVID y que viene anticoagulado en forma estable con dicumarínicos no debe realizar control hasta que pase el período de confinamiento.

Se ha comunicado un mayor número de pacientes con RIN elevado durante la pandemia. Las razones son probablemente multifactoriales: efecto de una enfermedad aguda, empleo de antibióticos, menor acceso a vegetales verdes por el confinamiento, abuso de alcohol e impacto psicológico que resulta en menor adherencia.

Considere si no es posible rotar a DOAC o en su defecto a HBPM, teniendo en cuenta la limitada provisión de estos últimos y la incomodidad del empleo parenteral. La aspirina no es un sustituto aceptable en FA.

Considere priorizar el cambio para pacientes con RIN inestables por requerir controles más frecuentes. Evalúe si la razón no es la escasa adherencia.

Considere si el paciente puede hacer controles en su domicilio con CoaguCheck.

En última instancia plantéese la suspensión de dicumarínicos hasta que los controles puedan volver a realizarse regularmente. Esto no aplica para reemplazos valvulares.

En caso de emplear DOAC tenga en cuenta su potenciación con antivirales. Se han comunicado casos de empleo simultáneo de DOAC y warfarina por mala información sobre la necesidad de suspensión del dicumarínico al rotar a DOAC.

El tratamiento del accidente cerebro vascular isquémico sigue siendo trombolisis precoz, y en la hemorragia intracraneana, la rápida reversión de la anticoagulación y de la hipertensión.

Los pacientes que requieren endarterectomía carotídea deben postergarla en lo posible y darles el alta con doble antiagregación carotídea hasta el procedimiento.

En el caso de reemplazar anticoagulación oral con DOAC o dicumarínicos por heparina durante la pandemia, la tabla 4 resulta práctica para el manejo asistencial

Nuevamente las Guías del Servicio Nacional de Salud Británico son útiles señalando la escasez de HBPM durante la pandemia por aumento de demanda y menor producción por una zoonosis en cerdos y se explicitan a continuación:

Internación obligatoria para pacientes con sangrado mayor o con ACV bajo anticoagulación.

El hematólogo puede ser necesario para pacientes COVID-19 con coagulopatía.

En lo posible anticoagular con DOAC al que inicia anticoagulación para evitar sobrecargas de mediciones de RIN.

Cuando haya más de un producto disponible, indique el más económico.

El paciente con válvulas mecánicas debe iniciar tratamiento con warfarina.

Cuando el DOAC no sea una opción, considere HBPM si se le puede enseñar al paciente a auto-inyectarse.

Tabla 4. Cómo reemplazar DOAC o dicumarínicos con heparina

Reemplazo de DOAC y AVK por heparina en COVID-19			
Droga	TEV	FA	RV o biológico reciente
Dicumarínicos	Suspender; con RIN < 2 iniciar con dosis terapéuticas HBPM o HNF si CLCr < 15 ml/min	Suspender; con RIN <2 iniciar con dosis terapéuticas HBPM o HNF si CLCr < 15 ml/min	No suspender. Control diario de RIN . Si es imposible seguir con AVK, HBPM 1 mg/kg cada 12 h o HNF con anti Xa en L sup Normal
DOAC	Suspender; después de 12-24 h iniciar con dosis terapéuticas HBPM o HNF si CLCr < 15 ml/min	Suspender; después de 12-24 h iniciar con dosis terapéuticas HBPM o HNF si CLCr < 15 ml/min	--

Dada la dificultad en la provisión de HBPM sólo indíquela si no hay otras opciones apropiadas.

En el paciente con warfarina trate de que él o un familiar sea entrenado para medir el RIN con Coagu-Chek y luego se comunique por teléfono para ajustar la dosis.

Con RIN estable estire los controles hasta un máximo de 12 semanas.

En lo posible que sea telefónica la consulta de inicio de anticoagulación y manejo de complicaciones.

Es probable que la infección viral tenga un efecto negativo sobre el control del RIN.

No prescriba DOAC en caso de: válvula prostética mecánica, estenosis mitral moderada o severa, con anticuerpos antifosfolípidos, en embarazo, lactancia o plan de embarazo inmediato,

requerimiento de RIN por encima de 3, en insuficiencia renal con depuración de creatinina menor de 15 mL/min, en neoplasia activa con quimioterapia, excepto consulta con especialista, en HIV medicados con antiretrovirales o en hepatitis con antivirales, en pacientes medicados con carbamecina, fenobarbital o rifampicina, en pacientes con trombosis venosas en sitios inusuales sin consultar con especialista en el tema, en caso de doble antiagregación y warfarina consultar con cardiólogo y especialista en el tema.

Hace 40 años se inició el empleo de HBPM reemplazando a HNF en el tratamiento inicial de TEV, FA o síndromes coronarios agudos, lo que representó un alivio para la medicina asistencial dada la dificultad en tener niveles terapéuticos constantes en los controles de aPTT con HNF. La pandemia trajo escasez de HBPM y hubo que retornar, al menos transitoriamente, a HNF. Este reporte del Brigham and Women

en Boston⁽¹³⁾ muestra que, pese al uso de nomogramas, la dificultad para conseguir una anticoagulación adecuada sigue acompañando a la HNF. Se analizó una cohorte retrospectiva de 358 pacientes en 10 semanas con COVID-19 en 27% de ellos. Los pacientes COVID + tuvieron menos aPTT en rango deseado que los pacientes COVID negativos (40% vs 53%); $p < .0005$. Sangrado mayor y no mayor clínicamente relevantes fueron más frecuentes en los pacientes COVID +: sangrado mayor 10.3% vs 3.1% en los COVID negativos ($p < .005$). Los eventos de sangrados se asociaron con haber recibido HNF durante más de 7 días y no con recuento plaquetario, parámetros de coagulación o parámetros inflamatorios. La conclusión fue que los pacientes COVID + que reciben HNF con un nomograma para infusiones EV sangran más a pesar de mayor prevalencia de aPTTs subterapéuticos.

¿Cuánto tiempo de anticoagulación y con qué agente para un paciente con COVID-19 y TEV?

Se recomienda anticoagulación por 3 meses en rango terapéutico para el paciente con un TEV asociado a internación por COVID-19⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

En internación, comenzar con HBPM y rotar a DOAC preferentemente al descomplejizar al paciente y 1 semana después de suspendida la dexametasona.

En caso de emplear HNF, por los niveles altos de FI y FVIII que acortan el aPTT o por la frecuencia de “inhibidor lúpico producido por proteína C reactiva elevada” que lo alargan, guiarse por niveles de anti-Xa y no por aPTT.

Cuando no es posible tener imágenes diagnósticas por la gravedad del paciente con sospecha de TEV,

se debe emplear dosis terapéuticas de anticoagulantes parenterales.

¿Qué pautas tomó nuestro grupo en manejo ambulatorio y hospitalario del paciente COVID-19 adaptando las escasas guías internacionales y la experiencia de 18 meses de pandemia en un país con marcado deterioro económico?

- 1) El paciente con dicumarínicos ha espaciado sus controles ambulatorios por el confinamiento, con deterioro del tiempo en rango de anticoagulación. Algunos de ellos con RIN muy inestables han pasado entonces a recibir DOAC.
- 2) Otros pacientes han sufrido una notable caída en sus ingresos y buscando recortar gastos han solicitado rotar de DOAC a dicumarínicos.
- 3) Las altas tasas de inflación se han acompañado de aún mayores alzas en los precios de los medicamentos, dicumarínicos y DOAC. Pese a la pérdida de patente de dos DOAC y de la aparición de genéricos, los precios de las drogas originales no bajaron, sino por el contrario, subieron y los de los genéricos, un 30% en promedio menores, son sin embargo muy difíciles de afrontar en tratamientos prolongados o permanentes.
- 4) Los DOAC han encontrado otro nicho en profilaxis de TVP *off label* en pacientes no quirúrgicos ante el faltante de enoxaparina. Los hemos indicado en bajas dosis en patologías ortopédicas no mayores que ocasionaban inmovilidad prolongada y en pacientes luego del alta con COVID y factores de riesgo persistentes para TEV.
- 5) El paciente con COVID leve en seguimiento domiciliario que venía anticoagulado con DOAC, continuó con ellos.
- 6) El paciente con COVID moderado internado en sala general que recibía DOAC, inicialmente rotó a enoxaparina. Al faltar HBPM, siguió con DOAC.

- 7) El paciente con COVID moderado internado en sala general que recibía dicumarínicos, frecuentemente al ingreso tenía prolongación de RIN >3, con varios valores observados entre 5 y 10. Corregido el exceso, se trató de continuar con dosis más bajas de acenocumarol. En algunos de ellos hubo tanta dificultad en hallar una nueva dosis estable que rotaron a DOAC.
- 8) Excepto pacientes con cáncer activo gastrointestinal o del urotelio, se empleó DOAC en la trombosis venosa asociada a cáncer. Esos dos grupos y neoplasias en SNC + TEV siguieron recibiendo enoxaparina.
- 9) El paciente en UCI tuvo profilaxis de TEV con HBPM en dosis intermedias mientras hubo existencia, y luego con HNF.
- 10) Para no agotar más rápidamente el stock de HBPM durante el faltante todas las profilaxis del Sanatorio se realizaron con HNF y se priorizó tener reserva de enoxaparina 40 mg para las gestantes.
- 11) Los pacientes con COVID y TEV de sala general recibieron apixabán 10 mg cada 12 horas luego de tratamiento inicial de 24 a 48 horas con enoxaparina en los casos de baja carga trombótica. Los enfermos en UCI, más inestables, no recibieron DOAC en la primera semana de tratamiento del TEV.

Este relato de la fatigosa tarea cumplida en esta larga pandemia refleja nuestra experiencia en el Sanatorio de los Arcos y de ninguna manera pretende ser un *state of the art* del uso de anticoagulantes en este contexto médico-social difícil que atraviesa la Argentina.

Espero que el artículo sea un aporte para ayudar a la tarea diaria del hematólogo asistencial y un punto de partida para recomendaciones de Grupos de Trabajo sobre el tema en diferentes Sociedades Médicas.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios de parte de Bayer, Sanofi y Boehringer Ingelheim por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado

Bibliografía

1. Mc Gonagle D, Bridgewood Ch, Meaney JFM. A tri-compartmental model of lung oxygenation disruption to explain pulmonary and systemic pathology in severe COVID-19. *Lancet Resp Med.* 2021; 9: 665-672.
2. Roubinian NH, Dusendang JR, Mark DG et al. *JAMA Intern Med.* April 5, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2021.0488.
3. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2020;4(7):1178-1191.
4. Lopes RD, Melo de Barros e Silva PG, Furtado RHM et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021; 397: 2253-63.
5. Paranjpe I, Fuster V, Lala A et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(1):122-124.
6. Vaughn VM, Yost M, Abshire Ch et al. Trends in venous thromboembolism anticoagulation in patients hospitalized with COVID 19. *JAMA Network Open.* 2021; 4 (6): e2111788.doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11788
7. Giannis D, Allen SL, Tsang, J, Flint S, Pinhasov T et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* 2021;137(20):2838-2847.
8. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020; 136(11): 1347-1360.
9. Talasz AH, Sadeghipour P, Kakavand H et al. Anti-thrombotic Therapy in COVID-19: Systematic Summary of Ongoing or Completed Randomized Trials. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.04.21249227>.
10. Testa S, Prandoni P, Paoletti O et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents. The Cremona experience *J Thromb Haemost.* 2020; 00:1-4 . doi: 10.1111/JTH.14871.
11. HS England/ NHS Improvement: Clinical guide for the management of anticoagulant services during the coronavirus pandemic. Last updated February 2021.
12. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-COV-2 hospitalized patients. *Internal and Emergency Medicine.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02331-1>.
13. Weeks LD, Sylvester KW, Connors JM et al. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 00 : e12521. doi.org/10.1002/rth2.12521.
14. Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50: 72-81.
15. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.
16. Schutgens RE. *HemaSphere* (2021) 5:1(e526). <http://dx.doi.org/10.1097/www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.



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.