

En pacientes hospitalizados por COVID-19

¿es eficaz el uso de anticoagulantes para reducir la progresión de la enfermedad y la mortalidad?

<https://www.cardiofantail.org/recados-unidad-sintesis-transferencia/anticoagulacion-para-tratamiento-de-la-covid-19-grave/>

El uso de anticoagulación (AC) como parte del tratamiento de la COVID-19 grave podría reducir el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos que requieren ventilación mecánica (VM).

Calidad de la evidencia: moderada (basada en estudios observacionales de buena calidad con resultados consistentes).

Otros mensajes clave:

- El beneficio de la AC presenta un gradiente positivo con relación al tiempo de tratamiento.
- El posible exceso de riesgo de eventos de sangrado mayor asociados a AC es todavía impreciso por la baja tasa de eventos.

Es importante saber lo que no se conoce

No se conoce el efecto de la AC sobre la progresión de la enfermedad en pacientes con formas más leves de la COVID-19. Los datos disponibles tampoco permiten conocer los efectos de diferentes anticoagulantes y esquemas terapéuticos sobre los desenlaces clínicos de la enfermedad.

Antecedentes

Las manifestaciones de la COVID-19 grave incluyen neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción multiorgánica, sepsis y coagulopatía (1–3). Esta última condición se presenta hasta en el 60% de los pacientes y se asocia con un peor pronóstico (1,3,4). Se ha propuesto que la coagulopatía y coagulación intravascular diseminada (CID) asociada a la COVID-19 ocurren por la activación del complemento y cascadas de coagulación posterior a la liberación de citoquinas como IL-6 (5,6).

Las complicaciones tromboembólicas en pacientes con COVID-19 incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular en pacientes jóvenes y trombosis aórtica (7,8). Los hallazgos de laboratorio se relacionan con la presencia de CID e incluyen elevación de dímero-D, prolongación del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina y trombocitopenia severa (1,4,7).

Considerando el estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con COVID-19 (4) se postula el uso de AC como parte del tratamiento, con un potencial efecto antiinflamatorio (5,9). La OMS recomienda el uso de profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular en pacientes adultos y adolescentes hospitalizados con la COVID-19, así como el monitoreo de signos o síntomas sugestivos de tromboembolismo (10). Actualmente se encuentran en curso 28 estudios incluyendo 4 ensayos clínicos que se espera aporten evidencia sobre el tema (11).

Este Recado reseña un estudio observacional que evalúa el efecto del uso de AC en los desenlaces clínicos de la COVID-19 que requiere hospitalización, incluidos progresión de la enfermedad y mortalidad (12).

Información en la que se basa este Recado

La búsqueda se basó en la Plataforma L.OVE (Living Overview of Evidence) Coronavirus Disease (COVID-19) a partir de los términos “población COVID-19”, “prevention and treatment”, “pharmacological interventions”, “antithrombotics” (11).

Se identificaron una revisión narrativa y 37 estudios primarios incluyendo estudios en curso y protocolos registrados. Tres estudios que reportaban resultados respondían a la pregunta PICO de interés para este Recado (9,12,13) pero solo dos incluían análisis ajustados para el efecto sobre los desenlaces de progresión de la enfermedad o mortalidad (12,13). Tras la lectura en texto completo, si bien los resultados de ambos fueron consistentes, se seleccionó el estudio de Paranjpe para esta reseña (12), por ser de mejor calidad metodológica (mayor tamaño de grupo control y mayor cobertura en el ajuste de covariables).

Resultados

Paranjpe et al. (12), evaluaron la asociación entre la administración de AC (incluidas las formas orales, subcutáneas o intravenosas) y la supervivencia en pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratorio. Estudiaron una cohorte de 2773 pacientes admitidos a hospitales de Nueva York entre marzo y abril de 2020. A través de análisis de sobrevida multivariados, basados en el modelo de riesgos proporcionales de Cox, los autores evaluaron el efecto de la AC sobre la mortalidad hospitalaria. Reportaron resultados ajustados por edad, sexo, etnia, índice de masa corporal, antecedentes de hipertensión, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, diabetes tipo 2, uso de AC antes de la hospitalización y fecha de ingreso. También presentan análisis ajustados por la duración diferencial de la estancia hospitalaria y la iniciación del tratamiento con AC.

La seguridad del tratamiento se evaluó por la presencia de sangrado mayor definido como cualquiera de las siguientes situaciones luego del inicio de la AC:

- 1) hemoglobina <7 g / dL y cualquier transfusión de glóbulos rojos,
- 2) transfusión de al menos dos unidades de transfusión de glóbulos rojos en 48 horas,
- 3) diagnóstico de sangrado por hemorragia intracraneal, hematemesis, melenas, úlcera péptica con hemorragia, hemorragia de colon, recto o anal, hematuria, hemorragia ocular y gastritis hemorrágica aguda.

Principales hallazgos

- En este estudio 786 pacientes (28%) recibió AC en el curso de su hospitalización, con una mediana de tiempo de tratamiento de 3 (2-7) días.
- El uso de VM fue más frecuente en los pacientes que recibieron AC (29.8% vs 8.1%).
- La tasa de mortalidad en los pacientes que recibieron AC fue de 22.5% (promedio de sobrevida: 21 días) y en el grupo control de 22.8% (promedio de sobrevida: 14 días).
- El modelo multivariado mostró que una exposición más prolongada al tratamiento con AC se asoció con un menor riesgo de muerte (HR 0.86 por día de tratamiento, IC95% 0.82-0.89).
- En el subgrupo de 395 pacientes que requirieron ventilación mecánica (13.5%), el uso de AC también se asoció a reducción del riesgo de muerte (RR no ajustado 0.46; IC95% 0.36-0.58).
- La estimación del riesgo de eventos de sangrado mayor entre los pacientes que recibieron AC fue numéricamente mayor que las de quienes que no la recibieron (3% vs 1.9%, RR no ajustado 1.60; IC95% 0.93- 2.76).

Información sobre la evidencia que soporta este Recado:

El estudio de Paranjpe fue calificado como de bajo riesgo de sesgo, según el instrumento ROBINS (14) para apreciar estudios no aleatorizados que evalúan intervenciones.

La calidad de la evidencia para el efecto de la AC sobre la mortalidad en los pacientes hospitalizados por la COVID-19, incluidos aquellos que reciben VM, se consideró moderada (se basa en estudios no aleatorizados).

Tabla GRADE:

Tabla 1. GRADE					
Desenlaces	Efecto absoluto* (IC 95%)		Riesgo relativo (95% CI)	No. de participantes (estudios)	Calidad en la evidencia (GRADE)
	Riesgo sin AC	Riesgo con AC			
Mortalidad ajustada medida como: tiempo a mortalidad. Seguimiento: 8 días en promedio	0 por 1000	NaN por 1000 (NaN - NaN)	HR 0.86 (0.82 - 0.89) [Ajustado por covariables]	2773 (1 estudio no aleatorizado)	Moderada
Eventos de sangrado. Seguimiento: 8 días en promedio.	19 por 1000	31 por 1000 (18 -53)	RR 1.60** (0.93 -2.76) [Crudo]	2773 (1 estudio no aleatorizado)	Baja*
Mortalidad en pacientes con VM evaluada como: proporción. Seguimiento 8 días en promedio.	627 por 1000	289 por 1000 (226-364)	RR 0.46** (0.36 - 0.58) [Crudo]	395 (1 estudio no aleatorizado)	Moderada

* La estimación es imprecisa, incluye posibilidad de beneficio o daño como de no efecto.
Se basa en menos de 300 eventos (63 en total).
** Estimación con base en las proporciones reportadas en el estudio.

Referencias

1. 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(4):844–7.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10223):507–13. Available from: <https://bit.ly/2Yy2fPj>
3. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med [Internet].* 2020;1–13. Available from: <https://bit.ly/2Top7PC>
4. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;2(April):1–14.
5. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai FEI, Zeng F, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe covid-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv [Internet].* 2020;2020.03.28.20046144. Available from: <https://bit.ly/2B4sTY6>
6. Mehta P, McAuley DF, Bawn M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet [Internet].* 2020;395(10229):1033–4. Available from: <https://bit.ly/2Y24ETj>
7. Ferner RE, Levi M, Sofat R, Aronson JK. Thrombosis in COVID-19: clinical outcomes, biochemical and pathological changes, and treatments. *Oxford COVID-19 Evidence Service Team [Internet].* 2020. Available from: <https://bit.ly/2MWVQOH>
8. Poggiali E, Bastoni D, Ioannilli E, Vercelli A, Magnacavallo A. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Two Complications of COVID-19 Pneumonia? *Eur J Case Reports Intern Med.* 2020;
9. 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. *J Thromb Haemost.* 2020;(March):1094–9.
10. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 27 mayo 2020 [Internet]. 2020. Available from: [WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/clinical-management-2020-05-27.pdf)
11. L•OVE Working Group. Antithrombotic for Coronavirus infection. [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://bit.ly/30GEvH>
12. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2020; Available from: <https://bit.ly/3fgoJQC>
13. Ayerbe L, Risco C, Ays S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis [Internet].* 2020;1–11. Available from: <https://bit.ly/3humYMM>
14. Sterne J, Hernán R, Reeves B, Savović J, Berkman, ND, Wiswanathan M, Henry D. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ [Internet].* 2016 [cited 2020 Apr 29];355:i4919. Available from: <https://bit.ly/3fmgcuH>

Este es un producto de la Unidad de Síntesis y Transferencia de Conocimiento de la Fundación Cardíofantail

Equipo editorial: Rojas MX*, Torres LA*, Villar JC **, Moreno K **, Balcázar AM ** +.

Contribuciones: (*) Desarrallo, (**) Edición y (+) Diseminación

Contacto: jvillarc@cardiofantail.org