

Ampliación de las recomendaciones Sobre el Uso de Heparina y Corticoides COVID19

Documento Elaborado en el Marco del Proyecto Capacitación Situada y
Permanente. Resolución 723/2020

Tele-Revista de UTI

Sociedad Argentina de Terapia Intensiva
Dra. Dr. Arnaldo Dubin, Dra. Elisa Estenssoro

Dirección Nacional de Talento Humano y Conocimiento



**Ministerio de Salud
Argentina**

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA POR COVID 19

El presente documento se encuentra elaborado en el marco del **Proyecto “Capacitación Situada y Permanente”** emitido por **Resolución 723/2020¹**, Dirección Nacional de Talento Humano y Conocimiento.

Las recomendaciones fueron desarrolladas por expertos de la **Sociedad Argentina de Terapia Intensiva** y se han generado a partir del dispositivo **“Tele-Revistas de Terapia Intensiva”** en base a las principales controversias y dudas presentadas por los diferentes hospitales participantes.

Las siguientes recomendaciones deben ser interpretadas como opinión de expertos, sujetas a la propia dinámica de la generación del conocimiento en el contexto del nuevo Coronavirus.

¹ <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/335000-339999/336193/norma.htm>

RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE HEPARINA EN LA ENFERMEDAD CRÍTICA POR COVID-19

Dr. Arnaldo Dubin^{1,2}

¹Cátedra de Farmacología Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

²Sanatorio Otamendi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

Descripciones clínicas recientes destacan la evidencia de activación de la coagulación en los pacientes con neumonía por COVID-19. El aumento de las concentraciones plasmáticas de dímero-D es un hallazgo común y también parece ser un predictor independiente de mortalidad (1-3). Concordantemente, se han reportado casos de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar (4), isquemia digital (5) e infartos cerebrales (6). En una serie de pacientes con COVID-19, 71,4% de los fallecidos cumplieron criterios de coagulación intravascular diseminada, comparados con 0,6% de los sobrevivientes (3). Además, estudios observacionales sugieren que la administración de heparina a pacientes con neumonía por COVID-19 y niveles de dímero-D mayores a 3,0 µg/mL (6 veces el límite superior normal) puede asociarse a disminución de la mortalidad (7). No obstante, en estos estudios la heparina fue empleada en dosis predominantemente profilácticas y no anticoagulantes: 40-60 mg de enoxaparina/día o 10.000-15.000 U/día de heparina no fraccionada.

Aunque estas observaciones sugieren que las alteraciones de la coagulación y los fenómenos tromboembólicos son comunes en la enfermedad por COVID-19, no existe una demostración definida de que su frecuencia sea mayor que en otras infecciones. En la pandemia por Influenza H1N1 2009 también se encontró una elevada incidencia de trombosis (8). Incluso, exámenes anatomopatológicos e investigaciones experimentales demostraron la presencia de trombosis pulmonar extensa durante la pandemia de 1918 (9). En términos generales, las infecciones agudas se asocian con mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos (10). Estudios en humanos y animales demostraron que la trombosis pulmonar es común en el distress respiratorio inducido por sepsis (11). Los pacientes sépticos frecuentemente presentan diferentes alteraciones en la coagulación, incluyendo coagulación intravascular diseminada con formación de microtrombos (12). La trombosis pulmonar en pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo se encuentra bien documentada (13, 14).

Pese a la demostración clínica y experimental de trombosis microvascular pulmonar en la sepsis, su significado es controvertido. Algunas investigaciones sugieren que la trombosis exacerba la disfunción endotelial del síndrome de distress respiratorio agudo. Por el contrario, otros estudios demostraron que la formación de trombos puede mejorar el estado del endotelio y contribuir al proceso de reparación pulmonar (11). Estos hallazgos contradictorios podrían explicar la falta de efectos beneficiosos definidos de las terapias antitrombóticas en la sepsis, incluyendo heparina, antitrombina III y proteína C activada. Específicamente, en la enfermedad por COVID-19, la Sociedad Americana de Hematología plantea que la heparina no debería administrarse con otros objetivos distintos a la tromboprolifaxis, reservándose la

anticoagulación terapéutica para sus indicaciones habituales (15). Los niveles de dímero-D no deben tomarse como indicación para la anticoagulación (16).

RECOMENDACIONES

- 1) En ausencia de contraindicaciones (sangrado activo o plaquetas $<30.000/\text{mm}^3$), todos los pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos con COVID-19 deben recibir profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular (si la depuración plasmática de creatinina es $>30 \text{ ml/min}$) o heparina no fraccionada. Las dosificaciones propuestas son de 40 mg subcutáneos de enoxaparina cada 24 hs. y 5.000 U subcutáneos de heparina no fraccionada cada 8-12 hs. Para minimizar el contacto, la enoxaparina es la droga de elección.
- 2) La anticoagulación terapéutica plena sólo debería ser administrada en presencia de indicaciones definidas como trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar, embolias arteriales y coagulación intravascular diseminada con fenómenos isquémicos graves. También deben respetarse las indicaciones habituales en los síndromes coronarios agudos.
- 3) La elevación aislada del dímero-D, la alteración de otras pruebas de laboratorio, y/o su combinación no son por sí mismas indicación de dosis anticoagulantes de heparina.

REFERENCIAS

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 [Epub ahead of print]
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost* 2020 [Epub ahead of print]
4. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020 [Epub ahead of print]
5. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, Zhou X, Jiang W, Zhao YQ, Zhang SY, Li TS. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *ZhonghuaXue Ye XueZaZhi* 2020 [Epub ahead of print]
6. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, Chen H, Ding X, Zhao H, Zhang H, Wang C, Zhao J, Sun X, Tian R, Wu W, Wu D, Ma J, Chen Y, Zhang D, Xie J, Yan X, Zhou X, Liu Z, Wang J, Du B, Qin Y, Gao P, Qin X, Xu Y, Zhang W, Li T, Zhang F, Zhao Y, Li Y, Zhang S. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 8. doi: 10.1056/NEJMc2007575. [Epub ahead of print] 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 ThrombHaemost* 2020 [Epub ahead of print]
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. *J ThrombHaemost*. 2020 [Epub ahead of print]
 8. unce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis* 2011;52:e14-7
 9. Walters KA, D'Agnillo F, Sheng ZM, Kindrachuk J, Schwartzman LM, Kuestner RE, Chertow DS, Golding BT, Taubenberger JK, Kash JC. 1918 pandemic influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* co-infection results in activation of coagulation and widespread pulmonary thrombosis in mice and humans. *J Pathol* 2016;238:85-97
 10. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006;367(9516):1075-1079
 11. Evans CE, Zhao YY. Impact of thrombosis on pulmonary endothelial injury and repair following sepsis. *Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol* 2017;312:L441-L451
 12. Levi M, Poll T. Coagulation in patients with severe sepsis. *SeminThrombHemost* 2015;41:9-15
 13. Greene R, Lind S, Jantsch H, Wilson R, Lynch K, Jones R, Carvalho A, Reid L, Waltman AC, Zapol W. Pulmonary vascular obstruction in severe ARDS: angiographic alterations after i.v. fibrinolytic therapy. *Am J Roentgenol* 1987;148:501-508
 14. Greene R. Pulmonary vascular obstruction in the adult respiratory distress syndrome. *J Thorac Imaging* 1986;1:31-38
 15. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
 16. <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/guidance-from-mass-general-hematology.pdf>

UTILIZACIÓN DE CORTICOSTEROIDES EN EL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO (SDRA) POR COVID-19

Dra. Elisa Estenssoro¹

¹Hospital Interzonal General de Agudos “Gral. San Martín”, La Plata, Argentina

La neumonía grave por COVID-19 que lleva al SDRA ha sido caracterizada como un síndrome hiperinflamatorio secundario a una “tormenta de citokinas”. La administración de corticosteroides, dado su gran efecto antiinflamatorio, ha sido propuesta como una de las terapéuticas posibles (1).

Hasta el momento actual, solo se dispone de estudios observacionales de utilización de corticosteroides en COVID-19, todos efectuados en China. Se trata de cohortes retrospectivas que comparan la utilización vs. no utilización de corticosteroides. En la siguiente tabla se comparan los tres estudios:

	Droga utilizada, dosis	Recibieron corticosteroides	No Sobrevivientes	Sobrevivientes	P
Guan (2) (n=1009)	“Glucocorticoides” No se reporta dosis	181 (18%)	35 (52.2%)*	169 (16.4%)	
Zhou, (3) (n=191)	“Glucocorticoides” No se reporta dosis	57 (30%)	26 (48%)	31 (23%)	0.0005
Wu (4) (n=117)	Metilprednisolona No se reporta dosis	50 (43%) (59% de los pacientes con SDRA)	23 (52%)	27 (67%)	0.16**

*Se utilizó una variable de resultado combinada que incluye muerte, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, y ventilación mecánica.

** Cuando se efectuó un análisis de sobrevida, la diferencia entre sobrevivientes y no sobrevivientes fue significativa a favor de los que utilizaron corticosteroides (HR 0.38 CI95% [0.20-0.72] P=0,003).

La mayor mortalidad en los pacientes que recibieron corticosteroides puede simplemente estar reflejando que los pacientes más graves recibieron los tratamientos percibidos como más efectivos, lo que se conoce como sesgo por indicación.

La evidencia de la utilización de corticosteroides en los pacientes con SDRA por COVID-19 no parece apuntar a un efecto beneficioso.

Adicionalmente, existe una importante evidencia sobre la utilización de corticosteroides en el SDRA causado por otros dos coronavirus: el SARS-CoV y el MERS-CoV, que causan respectivamente SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) y el MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*). Estos dos síndromes presentan mayor mortalidad que COVID-19 (10%, 40% y 2%, respectivamente) (2).

En el SARS, de un metanálisis de 29 estudios que utilizaron corticosteroides, 24 estudios fueron inconcluyentes, y en 4 estudios los corticosteroides se asociaron a mayor injuria, incluyendo un aumento de la excreción viral (4). En el MERS, un estudio multicéntrico también reporta mayor utilización de corticosteroides en los no sobrevivientes (61.3% vs. 38.9%, $p < 0.001$), diferencia que no persiste luego del ajuste por otras covariables; pero los corticosteroides se asociaron a una disminución del clearance del RNA viral (6).

Los corticosteroides también se han testeado en el ARDS causado por el virus de la influenza. Dos revisiones sistemáticas de estudios observacionales encuentran que la administración de corticosteroides se asocia a mayor mortalidad y mayor incidencia de infecciones secundarias (7,8).

Por lo tanto, y de acuerdo con dos revisiones recientes sobre el tema, no se recomienda el uso rutinario de corticosteroides en COVID-19, en esta situación, ni en las infecciones respiratorias agudas graves de etiología viral (9,10). Una reflexión interesante es que los corticosteroides podrían ser eficaces en el tratamiento en el SDRA asociado a neumonía bacteriana, pero deletéreos o ineficaces cuando es secundario a neumonía viral (10).

Por otra parte, es importante remarcar que la utilización de 200 mg IV/día de hidrocortisona en el contexto de shock séptico refractario que se desarrolle durante COVID-19 resulta una situación totalmente diferente, ya que estas drogas disminuyen el tiempo hasta la resolución del shock y la duración de la estadía en la UCI y en el hospital (11, 12).

Otras drogas con efecto anticitocinas:

Se ha propuesto la administración de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa como antagonista del receptor de interleukina-6, y que fue utilizado en 21 pacientes con neumonía grave por COVID-19. El pequeño número de sujetos tratados y la falta de un grupo control dificulta la interpretación de los resultados. No se recomienda su uso, ni tampoco de otros anticuerpos monoclonales e inmunomoduladores, hasta que no se conozcan los resultados de varios ensayos clínicos en curso, dados que sus perfiles de seguridad y eficacia en COVID-19 son desconocidos y su costo es elevadísimo (10).

REFERENCIAS

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; published online March 16 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
3. Zhou F, Yu T, Du R, 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. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; published online March 13. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994.

5. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3: e343.
6. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757–67.
7. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2: CD010406.
8. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99.
9. Phua J, Li Weng L, Lowell Ling L et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Resp Dis* S2213-2600(20)30161-2.
10. Sanders J, Monogue ML, Jodlowsk TZ. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. *JAMA*. Published online April 13, 2020.
11. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395(10223):473-475.
12. European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine 2020 Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*, published online March 26, 2020.

argentina.gob.ar/salud