



Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital

Conferencias AAFH: COVID-19 y Farmacia Hospitalaria

COVID19: el turno de los anticoagulantes

Farm. Mariano Scolari

Especialista en Farmacia Hospitalaria

Referente de Farmacia Clínica. Hospital Británico de Buenos Aires.

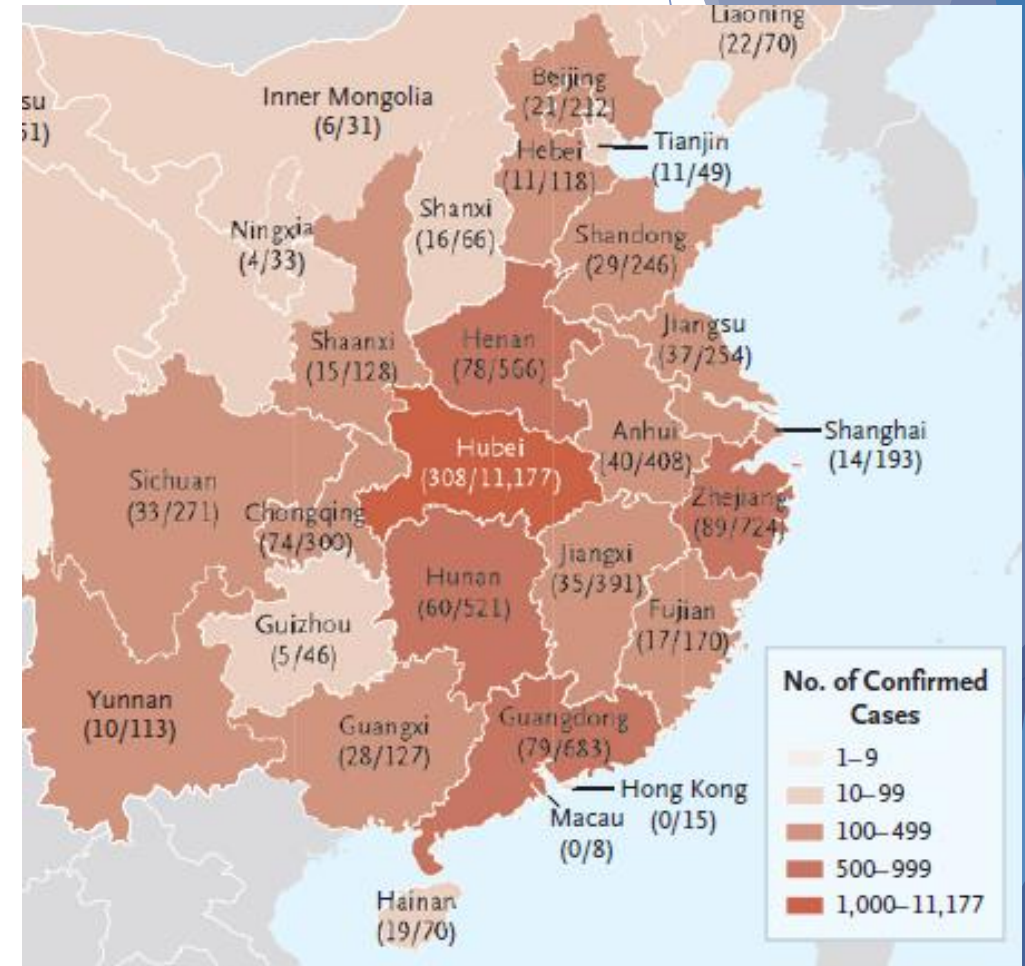
1099 pacientes

Fiebre a la admisión (43,8%)
 Fiebre en hospitalización (88,7%)
 Tos (67,8%)
 Producción de esputo (33,7%)
 Fatiga (38,1%)

 Anormalidades radiológicas (59,1%)
 Anormalidades en TAC (86,2%)

GB: normal (hacia leucopenia)
 Plaquetas: normal (hacia plaquetopenia)
 PCR ≥ 10 mg/L (60,7%)
 LDH ≥ 250 U/L (41,0%)
 Dímero D $\geq 0,5$ mg/L (46,4%)

 Mortalidad: 1,4% \longrightarrow 5,44%



AAFH ¿Cómo se manifiesta el COVID19?

Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital

COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation

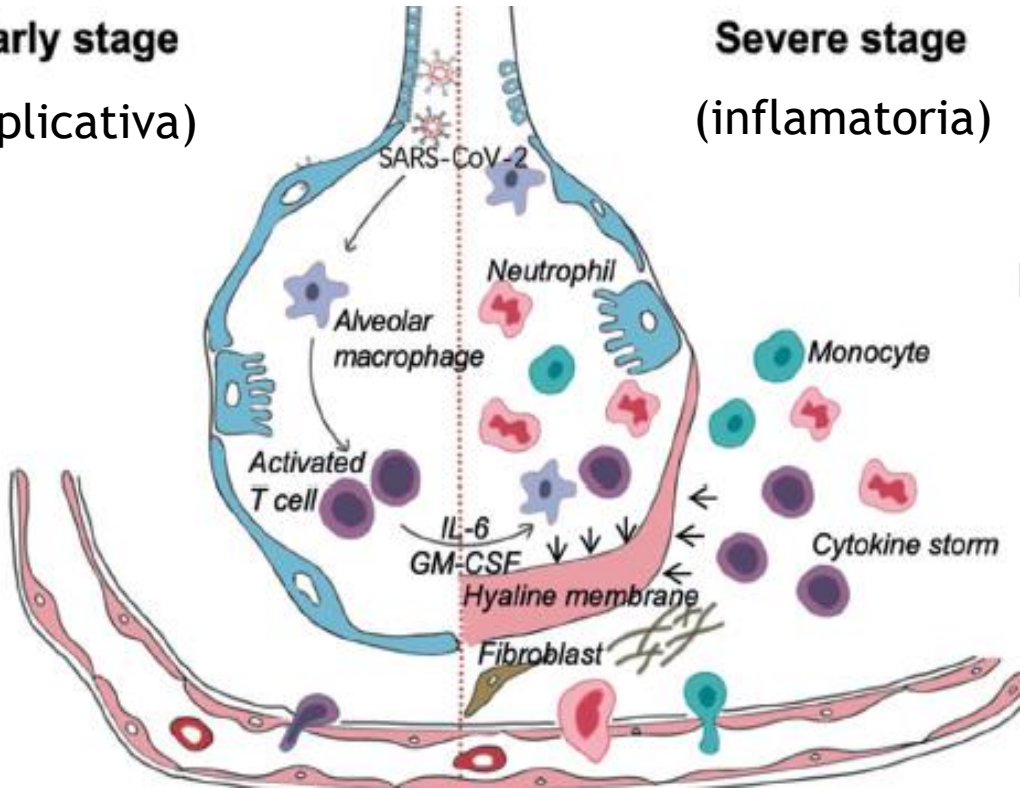


Tracking no: BLD-2020-006000-CR2

Jean Connors (Harvard Medical School, United States) Jerrold Levy (Duke University School of Medicine, United States)

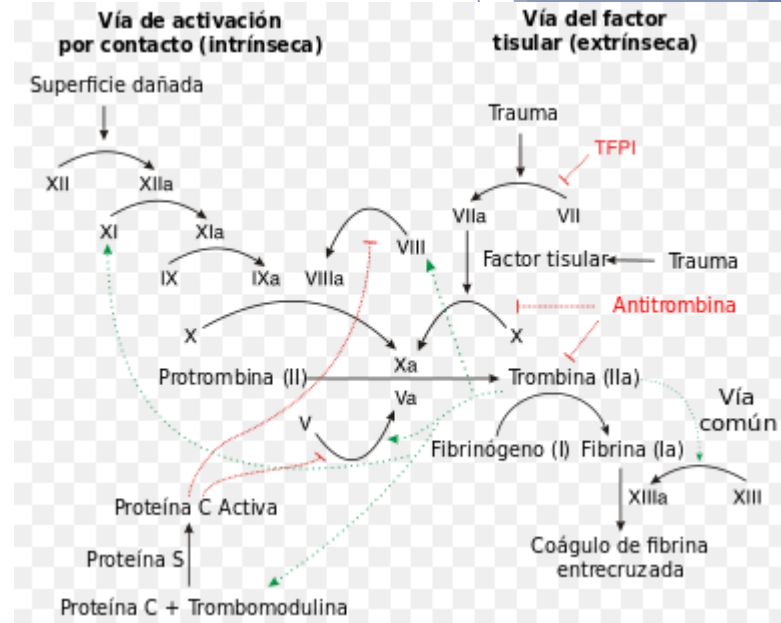
Early stage
(replicativa)

Severe stage
(inflamatoria)



IL-1, IL-6, TNF,
activación
endotelial

Inmunotrombosis



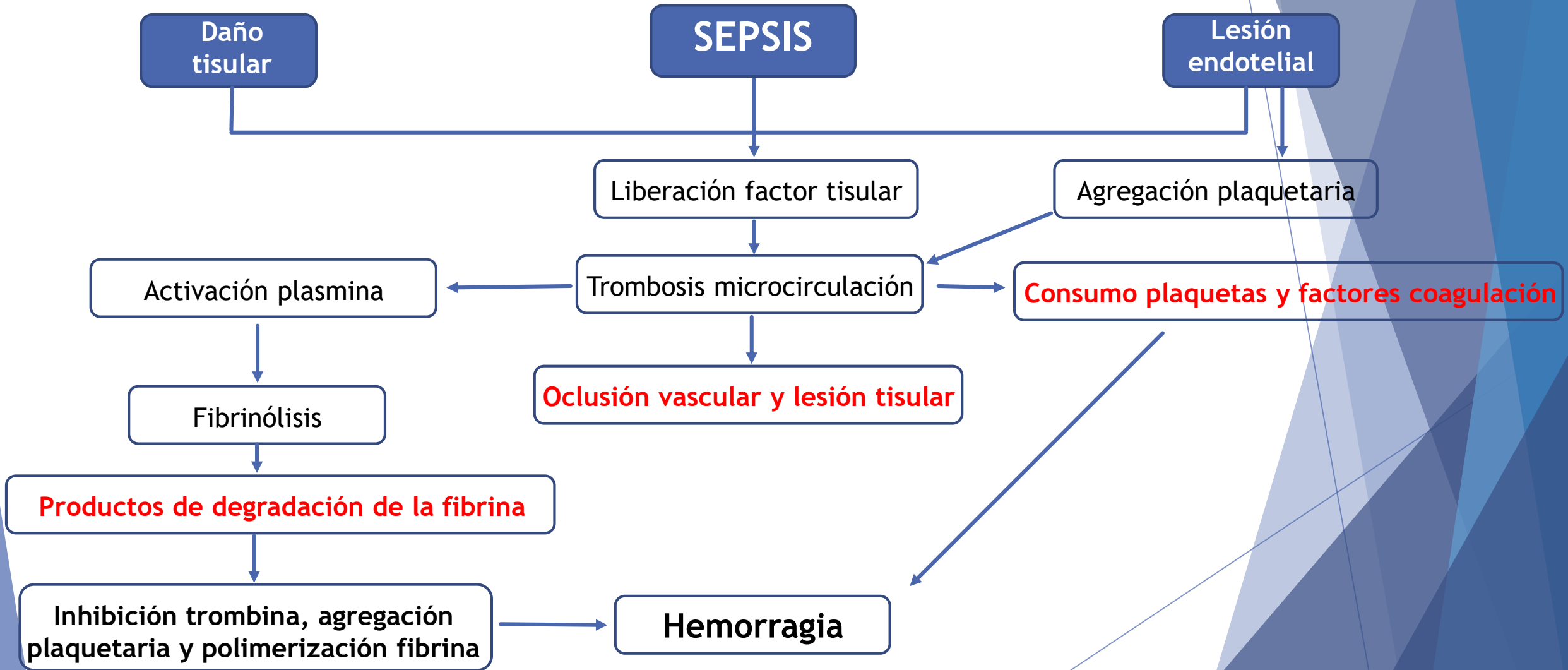
Daño tisular

Coagulación intravascular diseminada, TEP/TVP

COVID-19 infection: the perspectives on immune responses

Yufang Shi^{1,2} · Ying Wang² · Changshun Shao¹ · Jianan Huang¹ · Jianhe Gan¹ · Xiaoping Huang¹
 Enrico Bucci^{3,4} · Mauro Piacentini⁵ · Giuseppe Ippolito⁵ · Gerry Melino^{6,7}

Coagulación Intravascular Diseminada



¿Cómo se manifiesta el COVID19 y que hacemos nosotros?

Fase 1: replicativa

Síntomas leves o moderados (fiebre, tos, dolor de garganta, otros)

Medidas de soporte
Clorquina / hidroxiclороquina
Lopinavir + ritonavir
Remdesivir
Ivermectina??
Teicoplanina??

Fase 2: Infamatoria

Síntomas moderados a severos. Tormenta de citoquinas, daño orgánico, **trombosis.**

Clorquina / hidroxiclороquina
Tocilizumab
Anakinra
Plasma de convaleciente
Anticoagulantes.

Baja o muy baja
calidad de
evidencia

ABORDAJE

MULTIDISCIPLINARIO

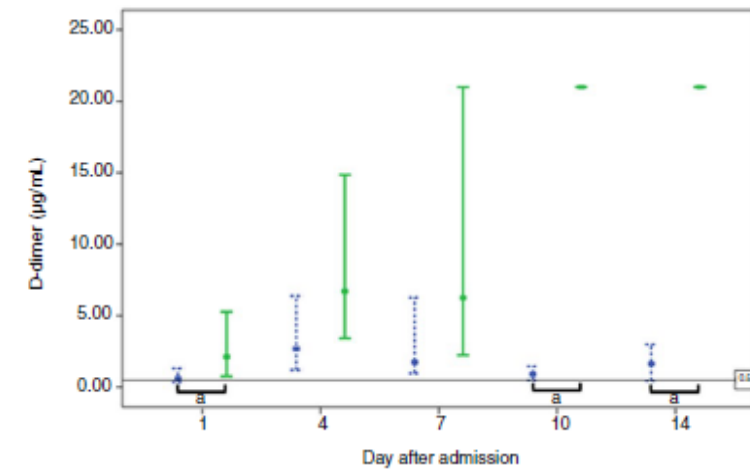
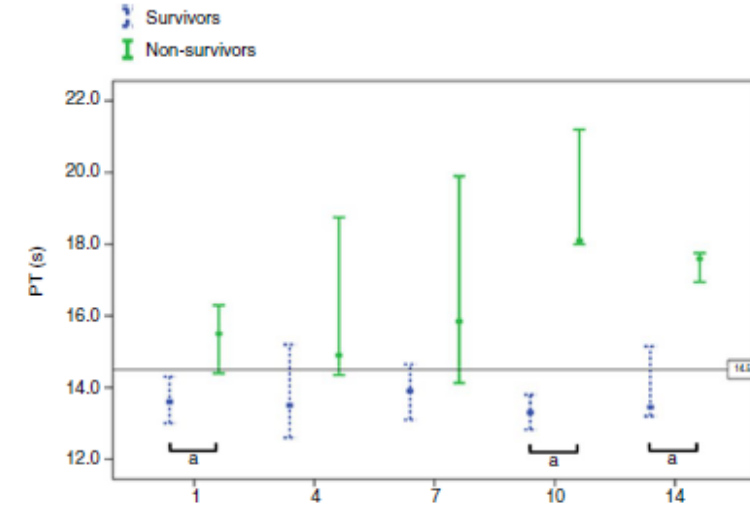
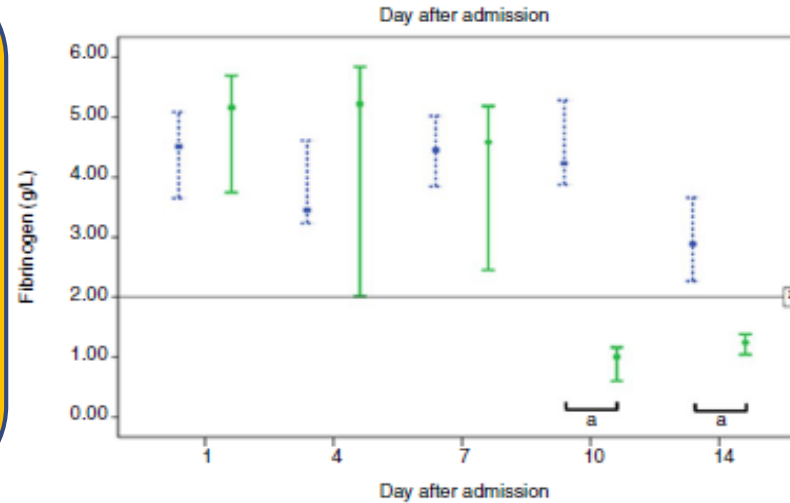


En pacientes no sobrevivientes a COVID19 se observa:

- Aumento del dímero D
- Aumento del producto de degradación de la fibrina (FDP)
- Disminución del fibrinógeno
- Coagulación intravascular diseminada, aunque no en todos los casos

Un dímero D superior a 1 µg/ml se asocia con aumento de la mortalidad (OR=18,42)

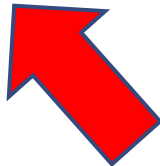
Todos los casos confirmados o sospechosos de COVID19 deben recibir tromboprofilaxis



International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) score for disseminated intravascular coagulation (DIC)

Diagnostic criteria for overt DIC		
Platelet count, cells x 10 ⁹ /L	≥100	0
	50 to <100	+1
	<50	+2
Elevated levels of a fibrin-related marker (e.g. D-dimer, fibrin degradation products) Use lab-specific cutoff values	No increase	0
	Moderate increase	+2
	Severe increase	+3
Prolonged PT, seconds	<3	0
	3 to <6	+1
	≥6	+2
Fibrinogen level, g/L	≥1	0
	<1	+1

5 points
Compatible with overt DIC; treat for DIC as appropriate and repeat scoring daily



<https://www.mdcalc.com/isth-criteria-disseminated-intravascular-coagulation-dic>

Sepsis induced coagulopathy (SIC) scoring system

Item	Score	Range
Platelet count (×10 ⁹ /L)	1	100-150
	2	<100
PT-INR	1	1.2-1.4
	2	>1.4
SOFA score	1	1
	2	≥2
Total score for SIC	≥4	

Abbreviations: INR, International Normalized Ratio; SOFA, sequential organ failure assessment.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/>

Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19 Lancet Haematol 2020

	Padua Prediction Score <4 (n=619)	Padua Prediction Score ≥4 (n=407)	OR (95% CI)*	p value*
High bleeding risk†	7 (1%)	44 (11%)	8.51 (3.74-19.35)	<0.0001
Intensive care unit admission	5 (1%)	47 (12%)	12.82 (5.00-32.91)	<0.0001
Mechanical ventilation	6 (1%)	57 (14%)	13.17 (5.56-31.19)	<0.0001
Mortality	0 (0%)	14 (3%)
Age, years	42 (33-55)	52 (40-64)	..	<0.0001
≥70‡	19 (3%) of 559	56 (15%) of 384	4.85 (2.83-8.31)	<0.0001

Data are n (%) or median (IQR). *Adjusted by age. †Bleeding risk was evaluated according to a previous study.⁷

‡A threshold of 70 years was selected on the basis of the Padua Prediction Score and age data were not available for all patients.

Table: Bleeding score, outcomes, and age of patients with COVID-19 with high and low risk of venous thromboembolism according to the Padua Prediction Score

Items	Padua Score
Active cancer (metastases and/or chemoradiotherapy in the previous 6 months)	3
Previous VTE (with the exclusion of superficial vein thrombosis)	3
Bedrest for ≥3 days	3
Thrombophilia	3
Recent (≤1 month) trauma and/or surgery	2
Elderly age (≥70 years)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obesity (BMI ≥30 kg/m ²)	1
Ongoing hormonal treatment	1

High risk of VTE: ≥4 points. VTE: Venous thromboembolism; BMI: Body mass index.

COVID19 y coagulación. Resumiendo...

1. Valorar periódicamente el estado de coagulación de todos los pacientes con COVID19.
2. Indicar trombopprofilaxis en todos los pacientes con COVID19 o sospecha.
3. Los fenómenos trombóticos parecen ser una complicación del paciente con COVID19 severo y pueden manifestarse como DIC, TVP, TEP, infarto cardiovascular o cerebral.

¿¿¿Con qué anticoagular???




	Heparinas	Antagonista Vit K	NOACs
Representantes	Heparina sódica. Enoxaparina	Warfarina. Acenocumarol.	Rivaroxabán Apixabán Dabigatrán
Mecanismo	Potenciación ATIII	Inhibición de la VK y epóxido reductasas	Rivaroxa y apixabán: Inhib. FXa Dabigatrán: Inhib. FII
Vía administración	SC / IV	Oral	Oral
Vida media	+	+++	++
Metabolismo hepático	No	Sí	Sí
Excreción	Urinaria. Tisular.	Urinaria (metabolitos)	Urinaria. Heces.
Reacciones Adversas¹	Trombocitopenia. Hipersensibilidad.	Prurito, rash, demartitis. Hipersensibilidad.	Gastrointestinales, elevación de enzimas, mareos, otros.
Interacciones	Pocas	Sí	Sí
Embarazo	Sí	NO	Evitar
Antídoto	Protamina	Vitamina K	Idarucizumab (Dabigatrán)

1: Además del sangrado. NOACs: New Oral Anticoagulants. SC: subcutánea. IV: intravenosa.



Droga	Lopinavir / Ritonavir	HCQ / CQ	Azitromicina	CLR	IVER	FLUCO	Meropenem	VANCO	Colistin
Heparinas	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
AVK	C	NO	C	C	C	D	NO	NO	NO
RVB	X	NO	B	D	NO	B	NO	NO	NO
Apixabán	D	NO	B	C	NO	C	NO	NO	NO
DBT	C	NO	C	C	NO	C	NO	NO	NO

X Avoid combination	C Monitor therapy	A No known interaction	 
D Consider therapy modification	B No action needed	<i>More about Risk Ratings</i>	

HCQ: Hidroxicloroquina, CQ: Cloroquina, CLR: Claritromicina, IVER: Ivermectina, FLUCO: Fluconazol, VANCO: Vancomicina, AVK: Antagonistas de la vitamina K, RVB: Rivaroxabán, DBT: Dabigatrán.

Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19

Jing-Chun Song^{1*}, Gang Wang², Wei Zhang³, Yang Zhang⁴, Wei-Qin Li^{5*}, Zhou Zhou^{4*}, People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine, Chinese Society on Thrombosis and Haemostasis



Profilaxis (pacientes de bajo riesgo): esquema habitual (enoxaparina 40mg cada 24 horas o heparina sódica 5000 UI cada 12 horas)

Emplear anticoagulantes parenterales (heparina sódica, enoxaparina) en pacientes con enfermedad tromboembólica o alto riesgo de padecerla (valoración).

Paciente severo: Heparina sódica 1 UI/kg/hr IV. Monitorear tiempo de trombina y factor anti - Xa.

Paciente moderado: Enoxaparina 1mg/kg cada 12 horas SC. Monitorear factor anti - Xa.

Si FDP \geq 10g /ml o dímero D \geq 5 μ g/ml: Heparina sódica 3 - 15 UI/kg/hr.





Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19

Jing-Chun Song^{1*}, Gang Wang², Wei Zhang³, Yang Zhang⁴, Wei-Qin Li^{5*}, Zhou Zhou^{4*}, People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine, Chinese Society on Thrombosis and Haemostasis

Pacientes bajo terapia de reemplazo renal: **heparina** (según coagulograma) o enoxaparina (bolo IV 60 - 80 UI / kg 30 minutos antes de HMD + 30 - 40 UI/kg a las 3-4 horas).

Pacientes bajo terapia de reemplazo renal con sangrado activo: anticoagulación local con citrato trisódico al 4% en infusión antes del filtro o **no anticoagular**.

Table 3 Different heparin anticoagulant doses determined by the risk of bleeding

Loading dose (IU/kg)	Maintenance dose IU/(kg·h)	INR	APTT (s)	PLT ($\times 10^9/L$)
30 ~ 50	10	≤ 1.5	≤ 40	≥ 150
20-40	5	> 1.5 but ≤ 2.5	> 40 but ≤ 60	< 150 but ≥ 70
No	Citrate anticoagulation or no anticoagulation	> 2.5	> 60	< 70



COVID19 y Anticoagulación

Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy

Ning Tang¹ | Huan Bai¹ | Xing Chen¹ | Jiale Gong¹ | Dengju Li² | Ziyong Sun¹

**Retrospectivo. 449 pacientes con COVID19 severo
99 tratados con heparinas por al menos 7 días.**

94 enoxaparina 40 - 60 mg/día y 5 con heparina sódica 10.000 - 15.000 UI/día

Mortalidad al día 28 rama heparina: 30 / 99 pacientes

Mortalidad al día 28 rama control: 104 / 350 pacientes

Sin diferencias entre las ramas.

Si SIC \geq 4 o dímero D $>$ 3 μ g/ml, diferencia significativa

Conclusión: el tratamiento con heparina solamente beneficiaría a pacientes con dímero D y SIC elevados.



Aumento en la admisión de pacientes con COVID19 previamente anticoagulados

Desventajas AVK: afectados por cambios en metabolismo de vitamina K, ayuno, falla hepática y cardíaca, medicación concomitante. Difícil monitoreo del RIN.

Desventajas NOACs: Múltiples interacciones medicamentosas, en especial con antivirales. Afectados por cambios metabólicos. Efecto difícil de predecir.

Recomendación: rotar los anticoagulantes orales a heparinas, excepto los AVK en pacientes con válvulas protésicas. Monitoreo estricto del RIN.

Si no es posible: enoxaparina o heparina sódica a 100 UI/kg cada 12 horas.

Drugs	VTE	NVAF	Mechanical or recent biological heart valves
VKA	Stop VKA; when PT INR < 2.0: -LMWH or UH if CrCl < 15 mL/min, at therapeutic dose	Stop VKA; when PT INR < 2.0: -LMWH or UH if CrCl < 15 mL/min, at therapeutic dose	Do not stop VKA and maintain therapeutic range through daily control of INR If impossible to continue VKA, LMWH 100 UI/kg bid or UH, with a strict control of anti-FXa, maintaining the upper limit of therapeutic range
DOAC	Stop DOAC; after 12–24 h depending on mono- or bi- administration: -LMWH or UH if CrCl < 15 mL/min, at therapeutic dose	Stop DOAC; after 12–24 h depending on mono or bi-administration: -LMWH or UH if CrCl < 15 mL/min, at therapeutic dose	–



Dosis de heparinas

Autor	Dosis de HNF	Dosis de HBPM
Song, et al.	<p><u>Paciente severo:</u> 1 UI/kg/hr IV</p> <p><u>Si FDP \geq 10g /ml o dímero D \geq 5 μg/ml:</u> 3-15 UI/Kg/hr IV</p>	<p><u>Paciente moderado:</u> 1mg/kg cada 12 horas SC</p>
Tang, et al.	10.000 - 15.000 UI/día	40 - 60 mg/día
Testa, et al.	100 UI/kg cada 12 horas	100 UI/kg cada 12 horas



Si bien las heparinas parecen ser el camino...

La calidad de evidencia que sustenta el uso de heparinas en pacientes con COVID19 moderado a severo es baja o muy baja.

Se desconoce la dosis óptima a administrar.

Se desconocen diferencias de eficacia y seguridad entre heparina y enoxaparina para esta indicación.

En pacientes con trombocitopenia por heparinas o contraindicación, ¿Qué anticoagulante usar?

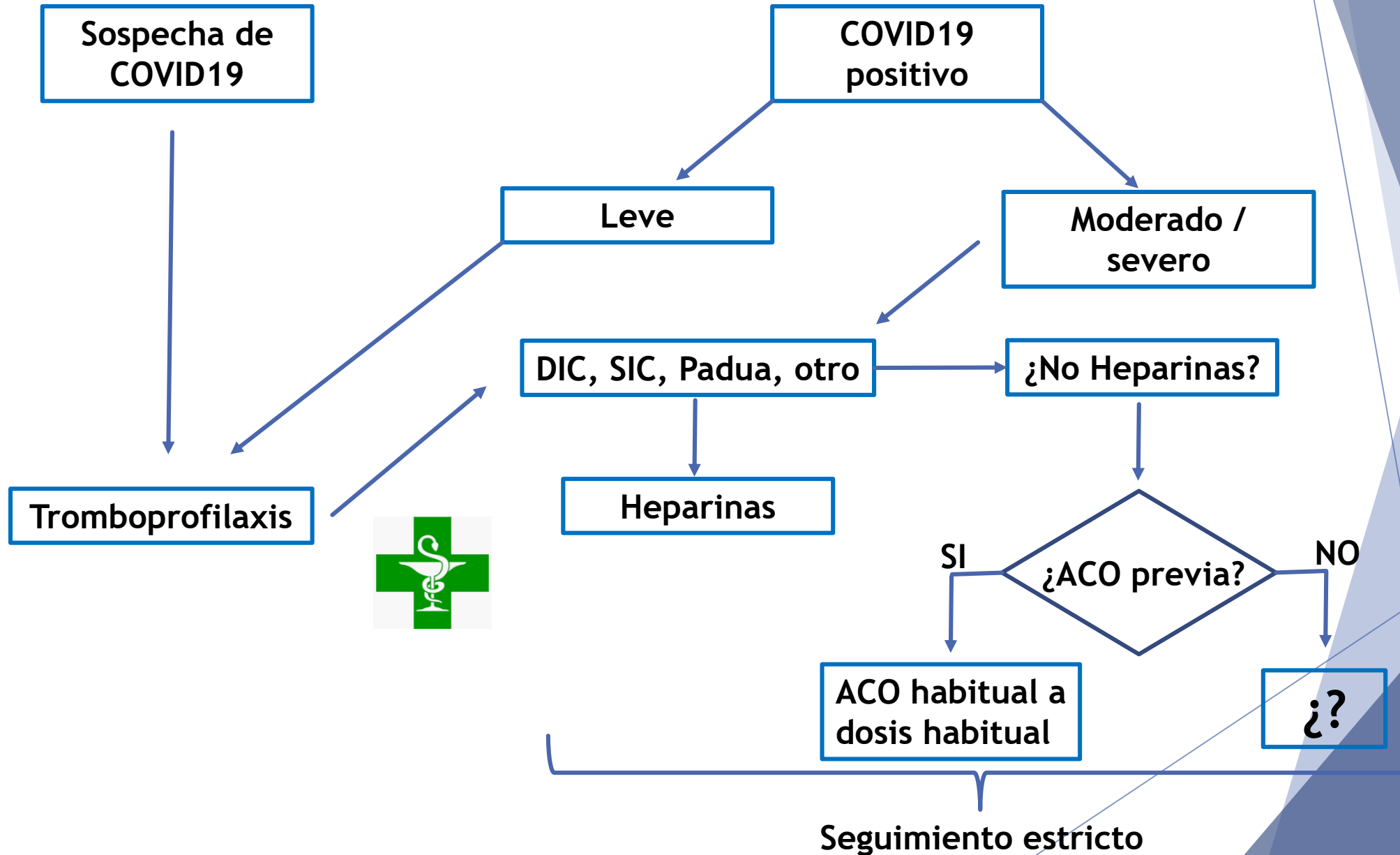
En pacientes con trombocitopenia por heparinas o contraindicación, ¿Qué anticoagulante usar?

Pacientes con indicación previa de anticoagulación:
mantener el anticoagulante habitual a las mismas dosis con monitoreo estricto (?)

Pacientes sin indicación previa de anticoagulación:

Song, et al: Argatrobán o bivalirudina (parenterales)

¿AVK vs NOACs?



¿Puede el paciente o su familia pueden elegir?


Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review

Thomas Wilke¹ · Sabine Bauer² · Sabrina Mueller² · Thomas Kohlmann³ · Rupert Bauersachs^{4,5}

THE PATIENT

Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: Results of a conjoint analysis

**CLINICAL
CARDIOLOGY**

Deirdre A. Lane¹  | Juliane Meyerhoff² | Ute Rohner³ | Gregory Y. H. Lip¹

Para ir cerrando...

- Parecería importante valorar regularmente el estado de coagulación de todos los pacientes con COVID19.
- Los autores han usado diferentes metodologías para este fin. No hay superioridad demostrada de una sobre la otra. DIC?
- La trombopprofilaxis, en pacientes de bajo riesgo, podría realizarse con el esquema habitual de cada institución, incluyendo la compresión neumática cuando las heparinas estén contraindicadas o exista sangrado.
- Las heparinas serían los fármacos con mayor cantidad de bibliografía que sustenta su uso en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica o la DIC. Calidad de evidencia baja o muy baja.



Para ir cerrando...

- Las heparinas reducirían la mortalidad únicamente en pacientes con SIC superior a 4 o dímero D por encima de 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Calidad de evidencia baja o muy baja.
- La anticoagulación habitual se debería rotar a heparinas, con los monitoreos correspondientes, especialmente en el paciente ventilado.
- En caso de trombocitopenia por heparinas o contraindicación no existe una alternativa clara.
- No está esclarecido si debe hacerse tromboprofilaxis luego del alta





Incorporar la evidencia en tiempos del COVID-19

ALEGRE DEL REY EJ

Si bien en la pandemia nos vemos obligados a actuar, no se debe olvidar que primero está no dañar.

