



Universidad de la República  
Facultad de Medicina



HOSPITAL DE CLÍNICAS  
Dr. Manuel Quintela



UNIDAD DE HEMOSTASIS Y TROMBOSIS  
DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS  
URUGUAY, MONTEVIDEO-URUGUAY

Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela  
Unidad de Hemostasis y Trombosis,  
Clínica Médica C

## **Relevamiento del abordaje terapéutico de las alteraciones de la hemostasis en pacientes con COVID-19**

**Ciclo de Metodología Científica II - 2020**

### **AUTORES:**

Aguirre, Maite ·  
Borges, Belén -  
Falero, Eugenia  
Munka, Fernanda -  
Passarella, Francesca -  
Sosa, Mariana -

### **INVESTIGADORES RESPONSABLES:**

Prof. Dra. Cecilia Guillermo  
Dra. Maria Noel Spangenberg  
Dra. Ana Carina Pizarossa

### **GRUPO**

**66**

# ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>2</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>3</b>
<b>2. Marco Teórico</b>	<b>3</b>
I. Datos epidemiológicos: . . . . .	3
II. Características clínicas: . . . . .	4
III. Generalidades del SARS-CoV-2: . . . . .	4
IV. Fisiopatología: inflamación y coagulación . . . . .	5
V. Parámetros de la coagulación alterados: . . . . .	6
VI. Enfermedad tromboembólica venosa y COVID-19: . . . . .	6
VII. Tromboprofilaxis y anticoagulación: . . . . .	7
VIII. Tipos de heparinas y dosis . . . . .	8
<b>3. Objetivos</b>	<b>9</b>
I. Objetivo General . . . . .	9
II. Objetivos específicos . . . . .	9
<b>4. Metodología</b>	<b>10</b>
I. Consideraciones éticas . . . . .	11
<b>5. Resultados</b>	<b>11</b>
<b>6. Discusión</b>	<b>18</b>
<b>7. Conclusión</b>	<b>22</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>23</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>26</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>27</b>

## Resumen

**Introducción:** En este tiempo, la relación entre la infección por SARS CoV2 y un posible aumento del riesgo trombótico ha alertado a la comunidad médica. A su vez, se observó el desarrollo de coagulopatía grave como CID (coagulación intravascular diseminada) de elevada mortalidad.

**Objetivo:** Evaluar el abordaje terapéutico de las alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID-19, con y sin criterios de gravedad, que implementan los médicos de Uruguay.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional descriptivo, basado en una encuesta online, dirigida a médicos de Uruguay que asistieron a pacientes COVID-19. Esta encuesta pretendía abarcar el manejo de los pacientes en dos escenarios distintos, pacientes con y sin criterios de gravedad, con el fin de aproximarnos al abordaje de estos pacientes en cuanto a las alteraciones hematológicas y la conducta a seguir.

**Resultados:** La encuesta fue realizada por un número total de 56 médicos, de los cuales 29 atendieron pacientes sin criterios de gravedad, 17 a pacientes con criterios de gravedad y 9 a ambos. En todos los casos, los estudios paraclínicos más solicitados fueron hemograma, PCR y dímero-D, coincidiendo también con las alteraciones más frecuentes. La opción tromboprolifáctica de elección fue la HBPM. En cuanto a los pacientes no graves, la dosis de elección fue HBPM 40 mg sc/día, y acerca de la duración, se optó de igual manera por indicarla solo durante la internación y hasta 7 días después del alta hospitalaria. En cuanto a los pacientes con criterios de gravedad, se optó principalmente por HBPM 1 mg/kg cada 12 hs.

**Conclusión:** En la actualidad, debido a la falta de un consenso universal sobre la administración de tromboprolifaxis en pacientes COVID-19, se ve reflejada la duda persistente al momento de realizar esta indicación. En concordancia con la literatura internacional, se constató que la incertidumbre es principalmente acerca de la dosis y duración de la misma.

**Palabras claves:** COVID-19. Coronavirus. SARS CoV2. Trombosis. Tromboprolifaxis. Hemostasia.

## Abstract

**Introduction:** *During these times, the relationship between SARS CoV2 infection and a possible increase in thrombotic risk, has alerted the medical community. Also the development of severe coagulopathy such as DIC (disseminated intravascular coagulation) with high mortality was observed.*

**Objectives:** *Evaluate the therapeutics in coagulation disorders in COVID-19 patients with and without severity of illness criteria implemented by Uruguayan doctors.*

**Methodology:** *A descriptive observational study was carried out, based on an online survey, directed to Uruguayan doctors who treated COVID-19 patients. This survey was intended to cover the management of patients in two different settings, patients with and without severity criteria, in order to approach the approach to these patients in terms of hematological alterations and the behavior to follow.*

**Results:** *It was carried out by a total number of 56 physicians, of whom 29 treated patients without severity criteria and 17 patients with severity criteria, and 9 to both of them. In all cases, the most requested paraclinical studies were hemogram, CRP and D-dimer, also coinciding with the most frequent alterations. The thromboprophylactic option of choice was LMWH. As for non-serious patients, the preferred dose of choice was LMWH 40 mg sc/day and regarding the duration it was also decided to indicate it only during hospitalization and up to 7 days after hospital discharge. Regarding the patients with severity criteria, we mainly opted for LMWH 1 mg / kg every 12 hours.*

**Conclusion:** *Nowadays due to the lack of a universal consensus on the administration of thromboprophylaxis, the persistent doubt is reflected when making this indication. In the same agreement with the international literature it was found that the uncertainty is mainly about the dose and its duration.*

**Key words:** *COVID-19. Coronavirus. SARS CoV2. Thrombosis. Tromboprophylaxis. Haemostasis.*

## **1. Introducción**

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 identificado como la causa de la enfermedad COVID-19, originada en Wuhan, China, a fines de 2019, ha contribuido significativamente a la mortalidad en muchos países con un número de casos que continúa creciendo exponencialmente.

SARS-CoV-2 invade las células humanas del huésped al unirse al receptor 1 de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). COVID-19 se manifiesta principalmente como una infección del tracto respiratorio. La mayoría de los pacientes que evolucionan a las formas graves, inicialmente presentan daño a nivel pulmonar (insuficiencia respiratoria), y muchos de ellos progresan a falla a nivel sistémico y daño en múltiples órganos. Uno de los peores factores pronósticos es el desarrollo de coagulopatías.

En este tiempo, la relación entre la infección por coronavirus y un posible aumento del riesgo trombótico por aumento de la coagulabilidad sanguínea, ha alertado a la comunidad médica, ya que se observó entre varias manifestaciones el desarrollo de coagulopatía grave como CID (coagulación intravascular diseminada) de elevada mortalidad.

Dada la situación de emergencia sanitaria, las evidencias de mala calidad estadística y el hecho de que en los centros hospitalarios no existe un protocolo estandarizado a seguir para el tratamiento tromboprolifáctico en pacientes COVID-19 positivos, creemos de suma importancia aproximarnos al abordaje clínico que implementan los médicos de distintas especialidades e instituciones sanitarias de nuestro país.

## **2. Marco Teórico**

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) causada por el SARS-CoV-2, originada en diciembre de 2019 en la región de Wuhan, China, ha pasado rápidamente a ser una pandemia. Según el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 10 de octubre de 2020, se han reportado 36.941.672 casos a nivel mundial, incluyendo 1.068.944 de muertes.<sup>1</sup>

### **I. Datos epidemiológicos:**

América representa el continente con mayor número de defunciones con un total de 590.152, siendo los países más afectados a nivel mundial Estados Unidos (213.787) y Brasil (149.639). En frecuencia le siguen México (83.507), Perú (33.158) y Colombia (27.495). Europa es el segundo continente con un total de 231.464, destacando Reino Unido (42.679), Italia (36.111), España

(32.929), Francia (32.630) y Rusia (22.257). Por último, Asia representa el tercer lugar en mortalidad con un total de 208.696, de las cuales India representa la gran mayoría (107.416).<sup>1</sup> Según datos epidemiológicos del MSP, hasta el 2 de octubre de 2020, 9 de cada 10 casos requieren manejo ambulatorio únicamente y 1 algún tipo de cuidado hospitalario. A la fecha, menos de 3 de cada 100 casos ha requerido ingreso a cuidados intermedios o Cuidados Intensivos (CTI). El 86,98 % de los casos confirmados se consideran recuperados a la fecha. La letalidad es de 2,29 % y la mortalidad es de 1,36 por 100 mil habitantes. El 100 % de los fallecidos presentaba comorbilidades y el 75 % de ellos pertenecían al grupo de 65 años y más. No se identifica impacto significativo a nivel hospitalario, en ninguno de los niveles de atención.<sup>2</sup> Si bien estos datos son favorables, tienen carácter dinámico y varían continuamente. De hecho luego de finalizado el presente trabajo, se generó un rebrote con mayor cantidad de test positivos por día.

## **II. Características clínicas:**

Los síntomas y signos más frecuentes son fiebre, tos seca, astenia, expectoración, disnea, odinofagia, cefalea, pérdida del olfato o del gusto, mialgia o artralgia y fatiga.

Al ingreso hospitalario, según Wang y colaboradores, la fiebre se reportó como el síntoma más frecuente, junto a la astenia y la tos. En varias series publicadas se observó que la enfermedad cardiovascular (en particular la hipertensión arterial) y la diabetes eran las comorbilidades más frecuentes entre los hospitalizados, y, se asociaban a una mala evolución del cuadro.<sup>3</sup>

Dado que es una enfermedad emergente, los datos en cuanto a la gravedad se han ido modificando a lo largo del tiempo. Aproximadamente el 80 % de los pacientes con COVID-19 presenta síntomas leves a moderados, el 14 % desarrolla enfermedad grave (incluida hipoxia, disnea y taquipnea) y se estima que un 6 % progresa a un estado crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico o disfunción multiorgánica).<sup>4</sup>

## **III. Generalidades del SARS-CoV-2:**

La forma de transmisión del virus a los primeros casos humanos es aún desconocida, pero todo apunta al contacto directo con animales infectados o con sus secreciones. La vía de transmisión entre humanos se da a través del contacto con las secreciones de personas infectadas, principalmente por gotas respiratorias de más de 5 micras, y por las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos.<sup>3</sup>

Estructuralmente, los coronavirus son virus esféricos, con envoltura que contienen ARN monocatenario de polaridad positiva. El genoma codifica cuatro proteínas estructurales: la proteína S

(spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína S contiene el dominio de unión al receptor celular determinando el tropismo del virus. Además, tiene la capacidad de fusión de la membrana viral con la celular, permitiendo la liberación del genoma viral en el interior de la célula que va a infectar.<sup>3</sup>

#### **IV. Fisiopatología: inflamación y coagulación**

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón.<sup>3</sup> Si bien el virus parece dirigirse preferentemente al epitelio respiratorio a través de estos receptores, se ha demostrado su asociación con el desarrollo de coagulopatía, siendo consistentes los hallazgos que relacionan los cambios inflamatorios inducidos por la infección, con pacientes que desarrollan coagulopatía intravascular diseminada (CID).<sup>5</sup> Sin embargo, aún no se ha podido establecer que esto sea producto de características intrínsecas del virus.

Se propone que diversos mecanismos sean los responsables de las distintas alteraciones hemostáticas. Estos incluyen tromboinflamación inmuno-desencadenada combinada con hipoxia, estado de hipercoagulabilidad y disfunción endotelial.<sup>6</sup>

El endotelio juega un rol fundamental. En primer lugar, se produce una vasoconstricción debido a la hipoxia con la consiguiente reducción del flujo sanguíneo. Además, la hipoxia también puede cambiar su fenotipo con propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias hacia uno procoagulante y proinflamatorio. Esto sucede por alteración de diferentes factores de transcripción, tales como el gen de respuesta de crecimiento temprano 1 (Egr1) y el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1).

Por último, la lesión endotelial también está relacionada con el aumento de citoquinas proinflamatorias, con liberación de multímeros del factor von Willebrand ultragrandes (ULVWF) implicados en la hemostasia primaria y la sobreexpresión del factor tisular (FT) que producen lesión al endotelio.<sup>6</sup> Los monocitos, neutrófilos y plaquetas se unen al endotelio activado y generan trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y factor tisular, dando inicio a la coagulación por la vía FT/FVIIa. A raíz de esto, se genera un estado de hipercoagulabilidad que se ve reforzado por un desequilibrio entre los factores procoagulantes que se encuentran aumentados y los anticoagulantes que están disminuidos.<sup>6</sup>

La infección viral desencadena un estado activo del sistema inmunológico originando una exacerbada respuesta inflamatoria con el consecuente aumento en la generación de trombina. Es así, que existe un potente estímulo protrombótico causado por la inflamación sistémica, que aumen-

ta la actividad plaquetaria y factores procoagulantes, disminuyendo la fibrinólisis. La activación excesiva del sistema inmune innato da lugar a un aumento de citoquinas proinflamatorias de respuesta temprana que se conoce como «tormenta de citoquinas». Algunas de las que se encuentran aumentadas son el factor de necrosis tumoral [TNF], IL-6 e IL-1. Esto ocasiona daño del sistema microvascular y aumenta el riesgo de fallo multiorgánico.<sup>7</sup>

Los receptores activados por proteasas (PAR) son uno de los mecanismos que, activados por los productos de la coagulación, inducen una secreción de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento. Es así que la coagulación potencia la inflamación, generando un ciclo vicioso.<sup>7</sup>

## **V. Parámetros de la coagulación alterados:**

En base a estos hallazgos, varios estudios han descrito diversas alteraciones en los parámetros de la hemostasia en pacientes con COVID-19. En un estudio retrospectivo publicado por N. Tang y colaboradores, se estudiaron 183 pacientes y se compararon los datos de un grupo de sobrevivientes frente a uno de no sobrevivientes.<sup>8</sup> Se observó una clara diferencia en los valores de dímero-D y del tiempo de protrombina entre ambos grupos. Los no supervivientes tenían valores significativamente más altos de dímero-D, producto de degradación de la fibrina, prolongación del TP y del TTPa. Por lo tanto, los dímero-D elevados al ingreso y durante la evolución hospitalaria, se han asociado como marcadores de mortalidad en la cohorte china de Wuhan.<sup>5</sup>

Otro grupo de expertos midió los niveles de dímero-D e IL-6 en 16 pacientes con COVID-19 y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) que requirieron ventilación mecánica y que tenían fibrinógeno elevado. Este estudio demostró que los niveles de IL-6 se relacionan con los niveles elevados de fibrinógeno. Se confirma así el vínculo entre la inflamación y los cambios procoagulantes.<sup>9</sup>

Wang y colaboradores, demostraron que el aumento de la LDH se ha relaciona también con la gravedad del cuadro, dando mayor riesgo de SIRA y muerte. Otro parámetro que se ha utilizado como marcador de riesgo, es la procalcitonina. En un metaanálisis se evidenció que el aumento de los valores de procalcitonina aumentaba casi cinco veces más el riesgo de presentar infección grave (OR = 4,76; IC del 95 %: 2,74 - 8,29, I2 = 34 %). La ferritina sérica también se asociaba con el desarrollo de SIRA, pero los resultados no fueron concluyentes.<sup>10</sup>

## **VI. Enfermedad tromboembólica venosa y COVID-19:**

Concomitantemente, se observó que la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) podría ser superior en pacientes con COVID-19 que estaban ingresados en CTI, en compa-

ración con los que estaban ingresados por otra causa. Se estima que uno de los factores predictores de riesgo sería el dímero-D elevado.<sup>11</sup>

La ETEV es un importante problema de salud pública debido a su elevada incidencia, morbi-mortalidad y consumo de recursos sanitarios. Actualmente, constituye la causa de muerte evitable más frecuente en los hospitales.<sup>12</sup> Un estudio de Wuhan informó una incidencia de 25 % de ETEV en pacientes con COVID-19 en CTI<sup>13</sup>. Otro, realizado en Países Bajos, reveló una elevada incidencia acumulada (n = 31, 31 %) de complicaciones trombóticas, a pesar del uso de trombotprofilaxis estándar ajustada al peso.<sup>14</sup>

## VII. Trombotprofilaxis y anticoagulación:

Se entiende por trombotprofilaxis la prevención de la trombosis. Esta se indica cuando existen condiciones específicas que predisponen a la formación de trombos, pudiendo ser mecánica y/o farmacológica. Por su parte, la anticoagulación se realiza cuando existen patologías crónicas que presentan mayor riesgo de padecer eventos trombóticos (tales como trombofilia, fibrilación auricular, uso de prótesis cardiovasculares, entre otras). La anticoagulación se realiza mediante el uso de fármacos que bloquean la cascada de activación de la coagulación.<sup>15</sup>

Algunos de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de ETEV son: la edad mayor a 60 años, el embarazo y el puerperio, la inmovilización o reposo prolongado, antecedente de ETEV previa, uso de anticonceptivos orales, presencia de cardiopatía o neoplasia activa, y pacientes cursando un postoperatorio, entre otros.<sup>16</sup>

Entre los fármacos más utilizados para trombotprofilaxis se destacan las heparinas. Las heparinas son mezclas de polisacáridos sulfatados de diferentes pesos moleculares que se obtienen de pulmón de bovino o de mucosa intestinal de cerdo. Su acción anticoagulante se basa en la activación de la antitrombina (AT), una enzima que inhibe los factores de coagulación, especialmente la trombina (factor IIa) y el factor Xa<sup>16</sup>.

Además de ser un fármaco anticoagulante bien tolerado, se han descrito propiedades antivirales, incluso para miembros de la familia Coronaviridae.<sup>17</sup>

Se ha demostrado que la heparina se une al dominio de unión del receptor de proteína Spike (S1) debido a su naturaleza polianiónica. Esto genera un cambio conformacional, el cual indirectamente inhibe la adhesión viral.<sup>17</sup> En un estudio experimental se demostró que el uso de 100 microg/mL de heparina redujo a la mitad la infección en células inyectadas con esputo de un paciente con neumonía asociada a la cepa de SARS CoV2.<sup>18</sup>

Por otro lado, no se han logrado desarrollar estrategias para la producción de heparina que

disocie sus propiedades antivirales de las anticoagulantes. Esto implicaría la escisión de la cadena de polisacáridos necesarias para la interacción con antitrombina, afectando de esta manera sus propiedades antitrombóticas.<sup>18</sup> A pesar de que se continúa en estudio y que los beneficios clínicos aún no han sido del todo aclarados, los resultados de estos trabajos se dirigen al desarrollo de una terapéutica basada en la heparina para el COVID-19 y otras enfermedades virales.

### VIII. Tipos de heparinas y dosis

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se obtienen a partir de la fragmentación de la heparina estándar o no fraccionada (HNF) por métodos de despolimerización enzimática o química, de esta forma se obtienen mezclas de polisacáridos de menor longitud y peso molecular. Las HBPM son las de elección para la tromboprofilaxis, debido a que tienen una acción más selectiva sobre el factor Xa. Su biodisponibilidad alcanza el 90 % y su vida media es de 12 horas por vía subcutánea (SC). Tienen baja interacción con proteínas plasmáticas y su farmacocinética permite que sea más reproducible entre pacientes. Hay varios tipos de HBPM. En nuestro medio la más utilizada es la Enoxaparina. La dosis profiláctica de HBPM, según expertos, debe ser ajustada al peso o IMC y a la función renal. Además, se pueden utilizar otros regímenes de dosis (intermedia y de anticoagulación) en base a distintos escenarios clínicos (Ver Fig.1)<sup>19</sup>.

DOSIS DE ENOXAPARINA		
Profilaxis	Intermedia	Anticoagulación
<80/kg: 40mg c/24 hs SC	1mg/kg c/ 24 hs SC	1 mg/kg c/12 hs SC
80-100 kg: 60 mg c/24hs SC		
>100 kg: 40 mg c/12 hs SC		

**Figura 1:**

En los pacientes con COVID 19, parecía observarse que, a pesar de realizar tromboprofilaxis estándar con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF), la incidencia de episodios trombóticos era igualmente alta. Frente a estos hallazgos, algunos autores han propuesto individualizar y considerar una tromboprofilaxis más agresiva con HBPM o HNF

a dosis terapéuticas. Especialmente, en aquellos pacientes con múltiples factores de riesgo para desarrollar tromboembolismo, en tanto se esperan los resultados de varios estudios randomizados para discernir la mejor estrategia.<sup>5</sup>

Los datos aportados por Nadkarni, G et al. muestran una disminución no significativa ( $p=0.008$ ) del riesgo de mortalidad de 14 % en pacientes que recibieron dosis terapéuticas de heparina en comparación con los que recibieron dosis profilácticas. Se observó una disminución significativa de la mortalidad en el uso de anticoagulantes frente al no uso, concluyendo que la dosis debe ser individualizada a cada caso.<sup>20</sup>

Por lo que antecede, se puede concluir que la dosis ideal de HBPM continúa en revisión, y no hay consenso definitivo aún. El Grupo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis (CLAHT), entre otros, ha trabajado en consensuar estas recomendaciones en la región. Es así, que recomienda que todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, sin contraindicación de anticoagulación, deberían recibir una dosis profiláctica regular de heparina de bajo peso molecular (HBPM) ajustada al peso o IMC y a la función renal. Se recomienda utilizar dosis terapéuticas en las siguientes circunstancias: ventilación mecánica invasiva, hipoxemia resistente, inestabilidad hemodinámica vinculable a la enfermedad subyacente o una calificación de coagulopatía inducida por sepsis (CIS) 4.<sup>4</sup>

En lo que respecta a la hemorragia como una de las complicaciones posibles, los datos actuales sugieren que las tasas son bajas, incluso en aquellos pacientes que presentan CID. En el caso que se produzcan, deben seguirse las pautas estándares para su tratamiento.<sup>5</sup>

### **3. Objetivos**

#### **I. Objetivo General**

Conocer el manejo de la tromboprofilaxis en pacientes COVID-19 que implementan los médicos de distintas especialidades e instituciones sanitarias de nuestro país.

#### **II. Objetivos específicos**

- Conocer qué fármacos utilizan para la tromboprofilaxis.
- Indagar en qué pacientes consideran el uso de la misma, la dosis y durante cuánto tiempo la indican.
- Profundizar sobre la paraclínica que se realiza previamente.

- Conocer si estos pacientes presentan algún tipo de complicaciones en relación al uso de HBPM.

## 4. Metodología

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal basado en una encuesta online realizada en la plataforma Survey Monkey dirigida a médicos de Uruguay que asistieron pacientes COVID-19. La encuesta fue difundida durante un mes, entre las siguientes fechas: 04/09/2020 y 05/10/2020 la cual se adjunta en el anexo 1. Esta encuesta pretendió abarcar el manejo de los pacientes en dos escenarios distintos: pacientes con criterios de gravedad y sin criterio de gravedad, con el fin de aproximarnos al abordaje de los mismos. Dentro de ella, se incluyeron tanto variables clínicas como paraclínicas. Se consideró criterio de gravedad a aquellos pacientes que hayan ingresado a cuidados intermedios o intensivos. En cuanto a las variables clínicas, se pretendió indagar sobre la administración de tromboprofilaxis, en qué pacientes está indicada y conocer detalladamente qué tipo de tromboprofilaxis se realizó, a qué dosis y por cuánto tiempo. Se buscó también analizar la evolución de estos pacientes y las posibles complicaciones que pudieran presentar. Por otro lado, se analizaron las variables paraclínicas que más frecuentemente presentan alteraciones en la literatura: hemograma, LDH, dímero- D, TP, TTPa, PDF, AT, ferritina, PCR, IL-6 y procalcitonina.

Existe una clasificación de pacientes acorde a recomendaciones internacionales para el manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2-CoV2, basada en tres colores: verde, amarillo y rojo.<sup>21</sup> Los pacientes COVID-19 verdes corresponden a aquellos con ausencia de compromiso pulmonar, broncoespasmo, insuficiencia respiratoria, compromiso encefálico ni hemodinámico. No presentan comorbilidades ni se los considera población de riesgo. En ellos el manejo es ambulatorio y no se realiza paraclínica de laboratorio ni imagenológica. Se catalogan como amarillos ante la presencia de neumonía, broncoespasmo, comorbilidades y ausencia de insuficiencia respiratoria grave. El manejo de estos pacientes es con ingreso hospitalario, requiriendo paraclínica de laboratorio e imagenológica. Los pacientes catalogados como rojos, son los que presentan insuficiencia respiratoria, shock, compromiso encefálico, disfunción orgánica múltiple (DOM), neumonía severa, los cuales requieren internación en cuidados intensivos. En el presente trabajo, agrupamos a los pacientes verdes y amarillos, como pacientes sin criterios de gravedad, y rojos como pacientes con criterios de gravedad.

## I. Consideraciones éticas

Fue aprobado por el comité ética el 8 de julio de 2020. Se incluyó un consentimiento informado al encuestado acerca de la anonimidad de los datos que aportaría la misma.

*Criterios de inclusión:* médicos del Uruguay que asistieron pacientes con COVID-19 adultos y aceptaran participar en la encuesta.

*Criterios de exclusion:* médicos que no aceptaron participar de la encuesta y aquellos que en tiempos de COVID-19 no asistieron a pacientes con dicha enfermedad.

Se expresaron las variables en frecuencias absolutas y relativas, se realizó el análisis de las variables y su consecuente asociación mediante test de Chi cuadrado. Se utilizó el programa Epi info 7.2.3.1.

## 5. Resultados

La encuesta fue realizada por un número total de 56 médicos uruguayos. De estos, 42 participantes la realizaron completamente. Del total, 12 pertenecían al sector privado de la salud, 5 al sector público, mientras que, 27 pertenecían a ambos sectores. Dentro de los encuestados, 32 trabajan solo en Montevideo, 7 solo en el interior y 5 en ambos lugares. De un total de 44 personas, 23 de ellos respondieron ser médicos especialistas, 16 médicos generales, 4 residentes y 1 posgrado. En cuanto a las especialidades de los encuestados, 18 eran médicos generales, 10 eran internistas, 6 intensivistas, 5 emergencistas, 3 hematólogos, entre otros (ver Fig. 2).

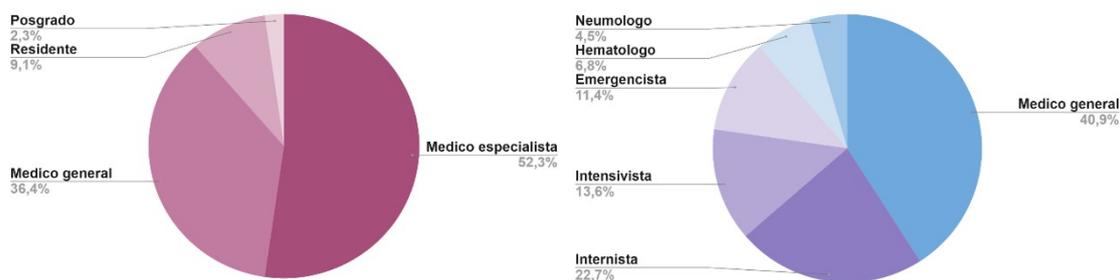
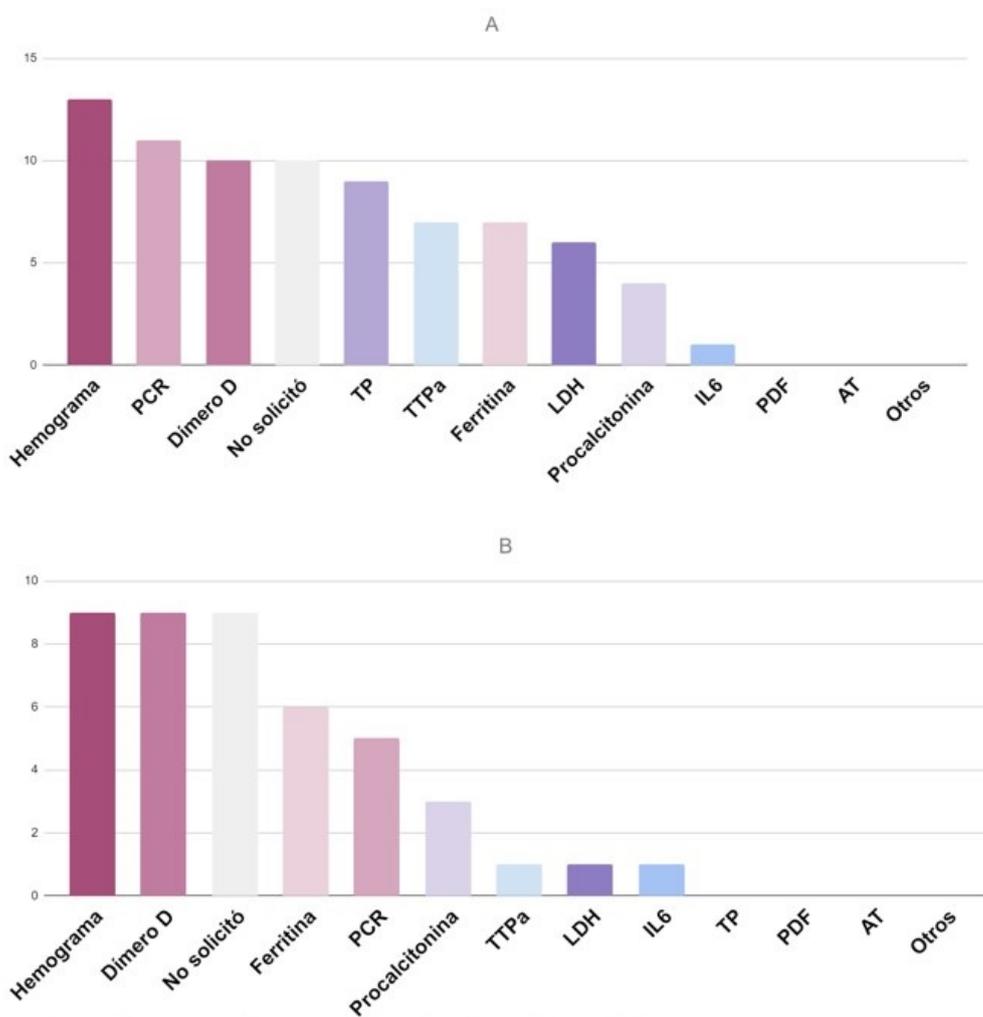


Figura 2:

### Pacientes sin criterios de gravedad

De los encuestados un total de 29 de 42 atendieron pacientes sin criterios de gravedad. Los exámenes de laboratorios solicitados más frecuentemente en este grupo de pacientes se pueden observar en la Figura 3A, los cuales correspondieron a: Hemograma 13/29, PCR 11/29, dímero-D 10/29, TP 9/29, LDH 7/29, TTPa 7/29, ferritina 7/29, procalcitonina 4/29. De los encuestados 10/23 no solicitó ningún tipo de paraclínica.

Dentro de los estudios paraclínicos solicitados, los parámetros que se observaron más frecuentemente alterados correspondieron a hemograma (9/13), dímero-D (9/10), ferritina (6/7) y PCR (5/11), tal y como muestra la figura 3.

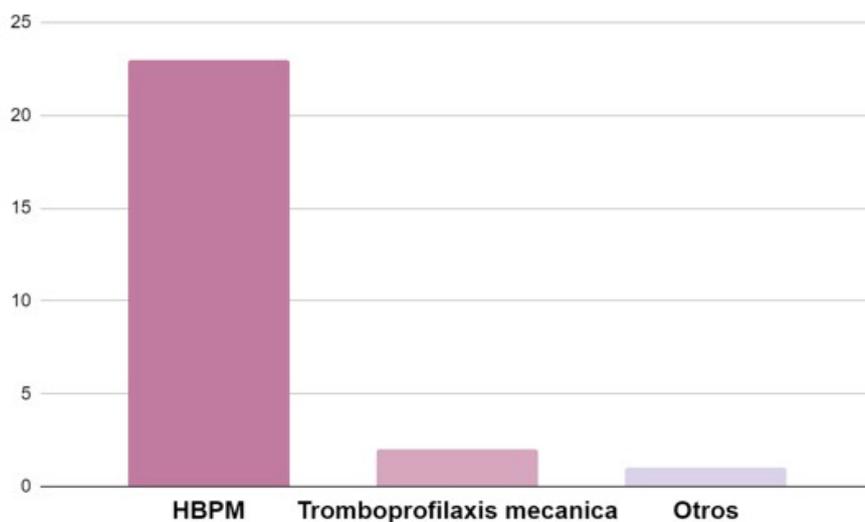


A: paraclínica que se solicitó en pacientes sin criterios de gravedad.  
B: alteraciones más frecuentes observadas.

**Figura 3:**

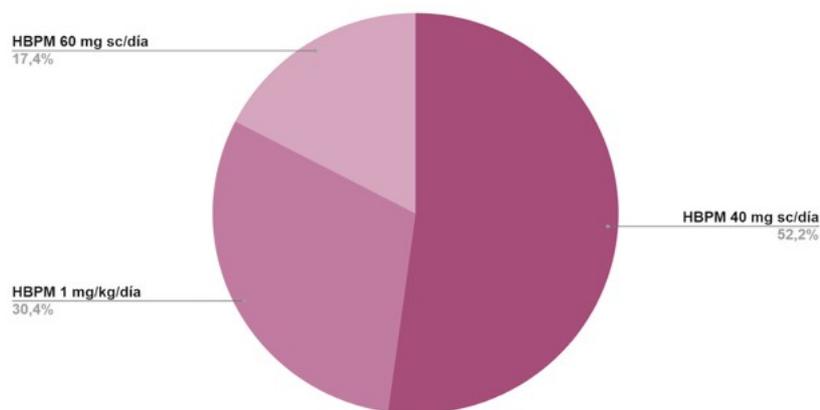
Dentro de los médicos que participaron en la encuesta, 17 de ellos indicaron tromboprofilaxis a todo paciente que cumpliera con los criterios de los scores clásicos, 9 a aquellos con D-dímero elevado, 4 a todos los pacientes COVID-19, y 4 a todos los pacientes COVID-19 sin alteraciones de la crisis.

Sobre cómo realizar la tromboprofilaxis, pudiendo marcar más de una opción, 23/29 indicaron HBPM, 2/29 tromboprofilaxis mecánica, y 1 persona especificó la fisioterapia como forma de tromboprofilaxis (Ver Fig. 4).



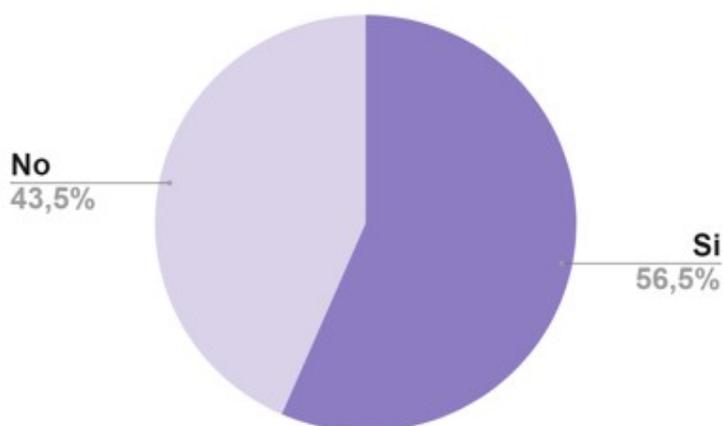
**Figura 4:**

En relación a la dosis a indicar, 12/29 personas optaron por HBPM 40 mg sc/día, 7/29 de los médicos indicaron HBPM 1 mg/kg/día y 4/29 optaron por HBPM 60 mg sc/día. Cabe destacar que, ningún médico seleccionó la opción de HBPM 1,5 mg/kg (ver Fig. 5). Con un total de 29 respuestas, 10 indicaron tratamiento solo durante la internación, otros 10 hasta 7 días después del alta hospitalaria y los 3 restantes siguieron con tromboprofilaxis más de 7 días después del alta hospitalaria.



**Figura 5:**

Como se puede observar en la Figura 6 , de las 29 personas que respondieron con respecto al paciente no grave, 13 personas tuvieron incertidumbre a la hora de indicar la tromboprofilaxis.



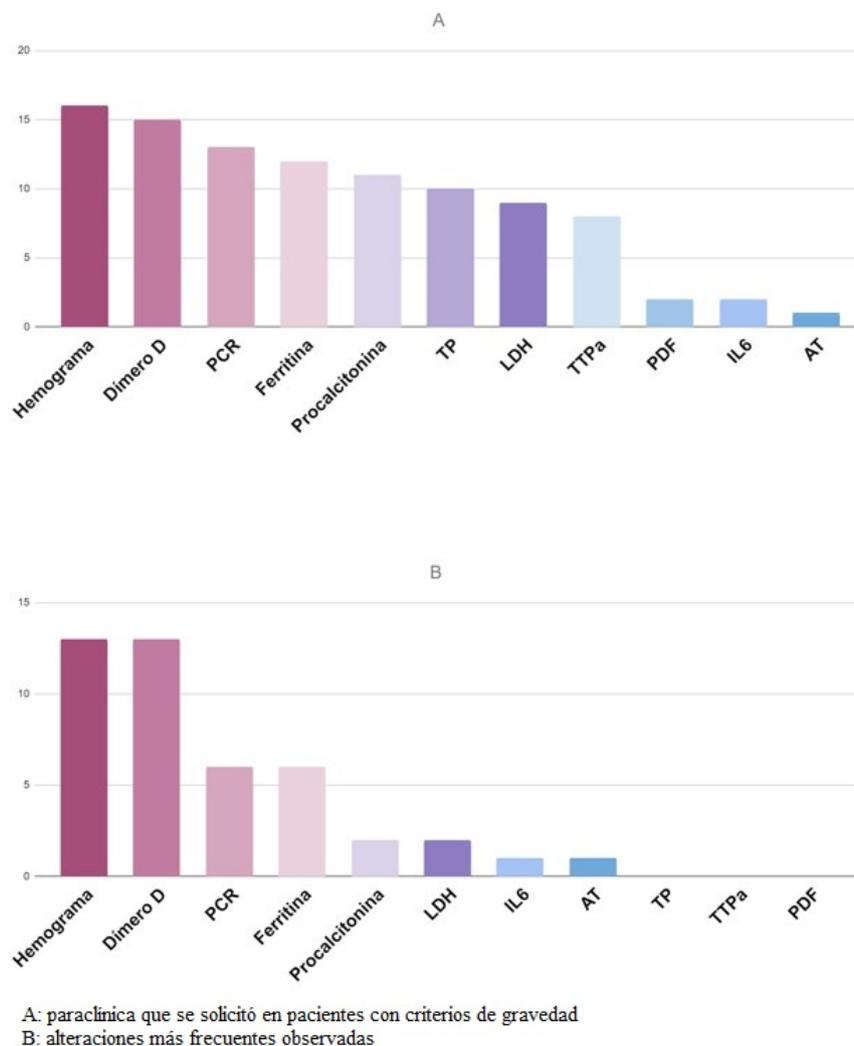
**Figura 6:**

### **Pacientes con criterios de gravedad**

En cuanto a las personas que asistieron pacientes con criterios de gravedad fueron un total de 16 médicos ,y dentro de estos, 9 asistieron pacientes con y sin criterios de gravedad.

En relación a los exámenes de laboratorio que se solicitan habitualmente en estos pacientes, con más de una opción posible, se visualiza en la Figura 7 imagen A que, 16/16 solicitaron hemograma, 15/16 solicitaron Dímero-D, 13/17 PCR, 12/16 ferritina, 11/16 procalcitonina, 10/16 TP, 9/16 LDH, 8/16 TTPa, 2/16 PDF, 2/16 IL-6, y un 1/16 AT.

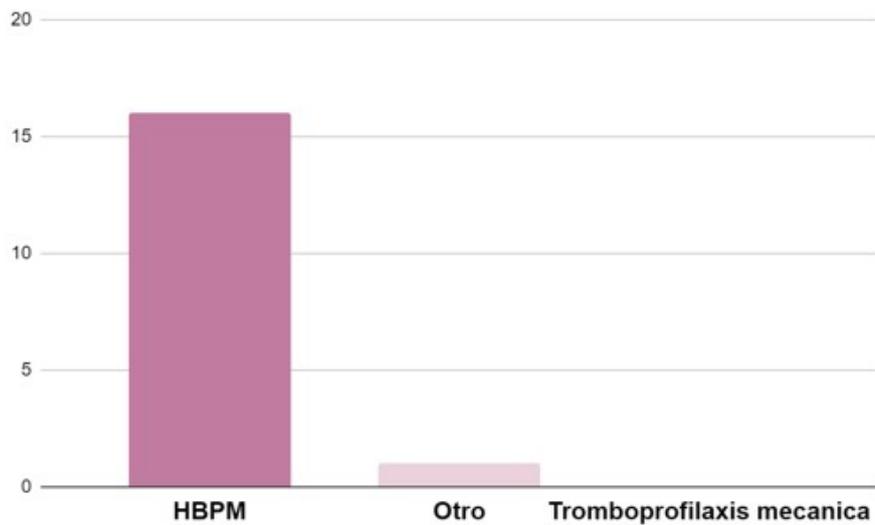
Pudiendo marcar más de una opción, en la Figura 7 imagen B vemos las alteraciones más frecuentes, siendo el hemograma (15/16) junto con el dímero-D (13/13) representan la alteración más frecuentes, le siguen en frecuencia el PCR (6/12) y ferritina (6/11), procalcitonina (2/10) y LDH (2/8), IL-6 (1/2) y AT (1/1). No se vieron alteraciones en TP, TTPa y PDF.



**Figura 7:**

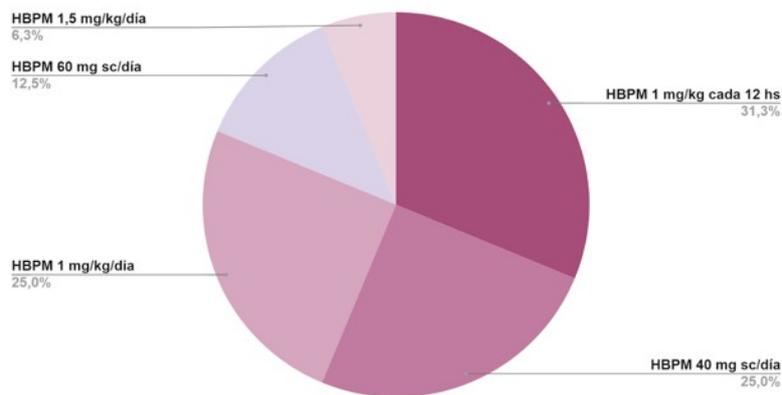
Con respecto a pacientes que tenían dímero-D elevado, de los 16 que respondieron, 10 refirieron encontrar elevación de dímero-D más de tres veces de su valor basal y 6 presentaron elevación de más de cinco veces su valor basal.

Sobre el tipo de tromboprofilaxis, pudiendo elegir más de una opción, 16 encuestados respondieron HBPM y solamente una de ellas agregó otra forma de tromboprofilaxis (ver Fig.8).



**Figura 8:**

Haciendo referencia a la dosis, de un total de 16 personas, donde 5 optaron por HBPM 1 mg/kg cada 12 hs, 4 de ellos HBPM 40 mg sc/día, otros 4 indicaron HBPM 1 mg/kg/día, 2 eligieron HBPM 60 mg sc/día, y una HBPM 1,5 mg/kg/día (ver Fig. 9).



**Figura 9:**

En cuanto a qué pacientes se le indicará HBPM a dosis de anticoagulación, pudiendo responder más de una opción, 7/16 personas coinciden en indicar a todo paciente que ingresa a cuidados críticos, 6/16 a pacientes con dímero-D muy elevado, 5/16 lo indicarían a todo paciente que deteriora su clínica o agrava su función respiratoria aún sin confirmación de TEP y, por último, 5/16

lo indicarían solo a pacientes con ETEV confirmada.

Con respecto a las complicaciones secundarias a la utilización de HBPM, de los 16 encuestados, solo uno refirió asistir pacientes que presentaron complicaciones, siendo esta hemorragia.

### **Asociación de variables**

#### *Según lugar de trabajo (Montevideo e interior)*

Se realizó la asociación de variables, entre médicos que trabajan en Montevideo e interior, en cuanto al uso de HBPM y la paraclínica solicitada. Es importante aclarar que, todas las asociaciones fueron en cuanto a un nivel de significación de 5 %. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de especialistas ( $p=0,41$ ) ni en el uso de HBPM ( $p=1$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de médicos que tuvieron dudas para prescribir tromboprolifaxis en el paciente no grave ( $p=0,23$ ), en la dosis administrada a estos pacientes ( $p=0,28$ ), ni en la duración ( $p=0,54$ ). No se observaron diferencias estadísticas en la solicitud de paraclínica entre los grupos. Hemograma ( $p=0,057$ ), LDH ( $p=0,54$ ), dímero-D ( $p=0,18$ ), TP ( $p=1$ ), TTPa ( $p=1$ ), PDF ( $p=1$ ), AT ( $p=1$ ), ferritina ( $p=0,63$ ), PCR ( $p=0,18$ ), IL6 ( $P=1$ ), PCT ( $p=1$ ). También, se realizó la asociación con las alteraciones más frecuentes en la paraclínica solicitada. No hubo alteraciones en TP ni PDF, y la única antitrombina solicitada estaba alterada. Solo se solicitó IL 6 en Montevideo. No hubo diferencias estadísticas en las alteraciones de hemograma ( $p=0,48$ ), LDH ( $p=1$ ), dímero-D ( $p=1$ ), TTPa ( $p=1$ ), ferritina ( $p=0,47$ ), IL-6 ( $p=1$ ), PCR ( $p=1$ ), PCT ( $p=1$ ).

#### *Según especialidad*

Se realizó la asociación de variables, entre paciente grave y no grave en cuanto al uso de HBPM y la paraclínica solicitada. Es importante aclarar que todas las asociaciones fueron en cuanto a un nivel de significación de 5 %. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de médicos generales frente a especialistas que tuvieron dudas al prescribir tromboprolifaxis en pacientes no graves, teniendo en cuenta que, de los médicos generales, 4/4 tuvieron dudas, mientras que, de los especialistas, 9/19 dudaron en la indicación, siendo significativo para un 5 % dado que la significación es 0,05. Se asoció el ser especialistas con tener menos dudas ( $p=0,003$ , OR 0,3, IC 0,16-0,68). Y se asoció el ser médico general con prescribir menos tromboprolifaxis con HBPM ( $p=0,011$ , OR 0,071, IC 0,007-0,68). No hubo diferencias en la dosis ( $p=0,58$ ) o

duración ( $p=0,3$ ) de la tromboprofilaxis farmacológica entre los grupos. Se observó que médicos generales solicitaron con una frecuencia estadísticamente menor hemograma ( $p=0,005$ , OR 0,11, IC 0,24-0,51), dímero-D ( $p<0,0001$ , OR 0,016, IC 0,002-0,158), TP ( $p=0,014$ , OR 0,086, IC 0,01-0,77), ferritina ( $p=0,001$ , OR 0,041, IC 0,004-0,371), PCR ( $p=0,003$ , OR 0,94, IC 0,019-0,45) y PCT ( $p=0,001$ , OR 0,5, IC 0,33-0,76). No hubo diferencias estadísticas en la solicitud de LDH ( $p=0,67$ ), TTPa ( $p=0,108$ ), PDF ( $p=0,51$ ), AT ( $p=1$ ) o IL 6 ( $p=0,55$ ).

También, se realizó la asociación con las alteraciones más frecuentes en la paraclínica solicitada. No hubo alteraciones en TP ni PDF. La única antitrombina estaba alterada y las LDH y PCT alteradas eran solo del grupo solicitado por especialistas. No hubo diferencias estadísticas en las alteraciones de hemograma ( $p=1$ ), dímero-D ( $p=0,11$ ), TTPa ( $p=1$ ), ferritina ( $p=0,47$ ), PCR ( $p=0,58$ ), IL-6 ( $p=1$ ).

Asistencia a paciente no grave y grave Se realizó la asociación de variables, entre paciente grave y no grave, en cuanto al uso de HBPM y la paraclínica solicitada. Es importante aclarar que todas las asociaciones fueron en cuanto a un nivel de significación de 5 %. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el uso de HBPM entre pacientes no graves y graves ( $p=0,23$ ). Se observó que en pacientes graves se solicitaron con una frecuencia estadísticamente mayor hemograma ( $p=0,001$ , OR 1,93, IC 1,36-2,74), dímero-D ( $p=0,032$ , OR 4,60, IC 1,20-17,63) y TTPa ( $p=0,019$ , OR 5,56, IC 1,34-23,02). No hubo diferencias estadísticas en la solicitud de LDH ( $p=0,4$ ), TP ( $p=0,32$ ), PDF ( $p=1$ ), AT ( $p=1$ ), ferritina ( $p=0,06$ , mayor solicitud en pacientes graves), PCR ( $p=0,55$ ), IL 6 ( $p=0,55$ ), PCT ( $p=0,1$ ).

También, se realizó la asociación de paciente grave y no grave, con las alteraciones más frecuentes en la paraclínica solicitada. No hubo alteraciones en TP ni PDF, y la única antitrombina solicitada estaba alterada. Solo hubo diferencia estadística en las alteraciones de la PCR, esta se vio con menor frecuencia alterada en pacientes graves ( $p=0,047$ , OR 0,139, IC 0,021-0,93). No hubo diferencias estadísticas en las alteraciones de hemograma ( $p=0,29$ ), LDH ( $p=0,43$ ), dímero-D ( $p=1$ ), TTPa ( $p=0,33$ ), ferritina ( $p=0,37$ ), IL-6 ( $p=1$ ), PCT ( $p=1$ ).

## 6. Discusión

Hasta el 2 de octubre de 2020, en Uruguay, se reportaron un total de 2.097 casos positivos, de los cuales 186 requirieron ingreso hospitalario y 135 de ellos ingresaron a cuidados moderados. Un total de 51 pacientes requirieron ingreso a UCI, de los cuales 27 fallecieron. Es de suma impor-

tancia destacar que, nuestro país posee una condición epidemiológica favorable en comparación con los países de Latinoamérica y el Caribe, ubicándose en el puesto 27 en cuanto a la relación cantidad de casos/muertes.<sup>4</sup>

La encuesta realizada fue contestada por un total de 56 profesionales de la salud. Teniendo en cuenta la situación epidemiológica de nuestro país, consideramos relevante el número de respuestas obtenidas, siendo un tamaño acorde a nuestro medio y ajustándose a nuestras expectativas.

En los comienzos de la enfermedad no se contaba con suficiente información, lo que llevó a una falta en la comprensión del mecanismo fisiopatológico e interfirió en la conducta a seguir en estos pacientes en cuanto a la tromboprofilaxis y/o anticoagulación. Lo que sí está claro, es la existencia de un estado inflamatorio e hipercoagulabilidad en los pacientes que presentan la infección por SARS-CoV-2, como ya fue analizado anteriormente.<sup>4</sup>

Tal como sucede a nivel internacional, también en nuestro medio, sigue siendo controversial la decisión de administrar tromboprofilaxis en pacientes COVID-19 con y sin criterios de gravedad. Esto se refleja en la encuesta al indagar sobre la indecisión al indicar tromboprofilaxis donde se observó que, de 29 profesionales de la salud que asistieron pacientes sin criterio de gravedad, más de la mitad dudaron de su indicación. Se constató que los médicos generales al momento de indicar tromboprofilaxis en pacientes no graves tuvieron más dudas en comparación a los médicos especialistas, lo que generó una menor prescripción tromboprofiláctica por parte de los médicos generales.

En cuanto a los pacientes sin criterios de gravedad, 17/29 encuestados indican la tromboprofilaxis de acuerdo a una previa valoración, por un score clásico (Ejemplo:Padua), y una proporción no despreciable (2/29) lo indicaba a pacientes con dímero-D elevado. Este último dato se respalda en que se observó una disminución de un 20 % de la mortalidad en pacientes con dímero-D elevado, a quienes se les indico dosis profiláctica de heparina, dado que, como se mencionó anteriormente, esta elevación está asociada a una progresión del daño, peores complicaciones y mayor riesgo de mortalidad.<sup>5</sup>

En consideración a la duración del tratamiento, acorde a los resultados obtenidos, no destacamos una única alternativa, dado que la misma proporción optó por realizarla durante toda la internación y hasta 7 días post alta hospitalaria. Según El Grupo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT), los pacientes con alta hospitalaria deberían mantener la tromboprofilaxis, sobre todo en pacientes que presentan alto riesgo de trombosis e inmovilización [4]. La Sociedad Italiana de Trombosis y Hemostasis concuerda con esta recomendación y agrega que la duración óptima del tratamiento es de 7 a 14 días luego del egreso hospitalario.<sup>23</sup>

En nuestro estudio se observó que tanto en pacientes con y sin criterios de gravedad, el tipo de tromboprofilaxis empleado preferentemente fue farmacológica (HBPM), siendo optada por la totalidad de los que asistieron pacientes graves y por todos los que asistieron pacientes sin criterios de gravedad. En este último grupo tan solo 2/29 profesionales indicaron tromboprofilaxis mecánica en conjunto con HBPM, dado que esta pregunta contaba con la posibilidad de seleccionar más de una opción. Cabe destacar que se trata de una patología donde las medidas únicamente mecánicas no serían suficientes para tratar y prevenir las complicaciones trombóticas. Puede que la baja indicación se encuentre estrechamente relacionada con el difícil acceso en nuestro medio a medidas de tromboprofilaxis mecánicas, como la compresión neumática, la cual es útil sobre todo en pacientes con contraindicación a la tromboprofilaxis farmacológica.<sup>24</sup>

Las complicaciones secundarias a la tromboprofilaxis fueron inusuales de acuerdo a los participantes de dicha encuesta. Algo similar sucede a nivel mundial, donde la tasa de complicaciones secundarias a la tromboprofilaxis en pacientes COVID-19 son bajas siendo la hemorragia una de las principales, especialmente, en pacientes tratados con Enoxaparina a dosis terapéuticas.<sup>5,23</sup>

En relación a la dosis de elección en pacientes sin criterios de gravedad, 12/29 optaron por HBPM 40 mg/sc/día. Esto contrasta con la dosis utilizada en los pacientes con criterios de gravedad, en los cuales 5/16 seleccionaron HBPM 1 mg/kg/cada 12 hs, 4/16 HBPM 1 mg/kg/día y 4/16 HBPM 40 mg/sc/día. Al igual que se describe en la bibliografía internacional, hasta el momento la mayoría de los estudios revelan que lo mejor es individualizar el tratamiento y considerar la indicación de HBPM a dosis terapéuticas (1 mg/kg SC c/12 hs), sobre todo, en aquellos pacientes que presentan alta sospecha o confirmación de evento trombótico.<sup>6</sup> Según la recomendación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH) debe indicarse HBPM a todos los pacientes que requieran ingreso hospitalario por COVID-19, incluyendo a los que no tienen criterios de gravedad.<sup>25</sup> La Sociedad Italiana de Trombosis y Hemostasis concuerda con dicha recomendación, en este caso se especifica la dosis de enoxaparina 40 mg SC cada 12 hs, indicando además profilaxis mecánica a los pacientes con contraindicación para profilaxis farmacológica.<sup>23</sup> En contraposición, la Sociedad Argentina de Hematología no recomienda que la profilaxis sea administrada de forma universal, sugiriendo su uso en pacientes graves.<sup>26</sup>

A pesar de que aún no hay un consenso definitivo en cuanto a la dosis ideal de HBPM a administrar, los datos aportados por Nadkarni, G. y colaboradores muestran que el uso de anticoagulación tiene un impacto positivo en la disminución de la mortalidad frente al no uso en pacientes graves.<sup>20</sup>

Profundizando en los datos obtenidos de la encuesta, los estudios paraclínicos más solicitados tanto en pacientes con y sin criterios de gravedad fueron hemograma, PCR y dímero-D, lo cual coincide con la práctica descrita a nivel internacional.<sup>22</sup> Llama la atención los hallazgos en cuanto a la PCR, donde se reportaron más alteraciones en pacientes sin criterios de gravedad frente a los pacientes con criterios de gravedad, esto se puede explicar por el bajo número de respuestas obtenidas. De igual modo, las alteraciones más frecuentes en estos pacientes también fueron a nivel del hemograma y dímero-D. Tanto en pacientes con y sin criterio de gravedad, el hemograma fue el estudio más demandado existiendo diferencia significativas a favor de los pacientes con criterios de gravedad. Cabe destacar que 10/29 de los encuestados no solicitaron ningún tipo de paraclínica en pacientes sin criterios de gravedad. Esto es respaldado por las *Recomendaciones conjuntas para el manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19 en nuestro país*, donde se especifica el manejo ambulatorio de los pacientes catalogados como verdes, los cuales no tienen indicación de requerir estudios paraclínicos tanto de laboratorios como de imagen.<sup>21</sup>

Se ha corroborado que el aumento del dímero-D junto al aumento de tiempo de protrombina y trombocitopenia, se consideran marcadores de mal pronóstico, siendo estos indicadores de gravedad y mortalidad.<sup>3</sup> Haciendo referencia puntualmente a los pacientes con criterios de gravedad, se constató que existió una clara elevación del valor normal de dímero-D, siendo éste mayor a tres veces del valor basal en la mayoría de los casos. Comparando la solicitud de este estudio de laboratorio en pacientes con y sin criterio de gravedad, se observó una diferencia significativa a favor de los pacientes con criterio de gravedad. Por lo contrario, no existe diferencia significativa con respecto a las alteraciones detectadas.

En cuanto a la IL-6, que desempeña un rol fundamental en la red de mediadores inflamatorios involucrados en la patogénesis de los trastornos de la coagulación, no se encuentra disponible la realización de este estudio de laboratorio en nuestro país, por lo tanto, las muestras son derivadas a laboratorios internacionales y sus resultados se obtienen con un retraso que impide su uso en la toma de decisiones.<sup>3</sup> Creemos que si bien es un factor de relevancia clínica y mal pronóstico, la baja selección al momento de solicitar la IL-6 se asocia con la dificultad al acceso de la misma en nuestro medio.

Gao Y. y colaboradores realizaron una comparación de los parámetros hematológicos entre dos grupos de pacientes con enfermedad leve y grave, donde la elevación de IL-6 y dímero-D estaban estrechamente relacionados con la predicción temprana de COVID-19 grave.<sup>22</sup>

## **7. Conclusión**

La pandemia generada por el nuevo coronavirus ha puesto a prueba el conocimiento y el manejo terapéutico frente a la tromboprofilaxis. Si bien existe incertidumbre en cuanto a esta indicación en la práctica diaria, se ha notado que se mantiene la tendencia a utilizarla de manera sistemática ante esta nueva situación epidemiológica. A pesar de la existencia de diversos estudios que evidencian un claro beneficio en la utilización de enoxaparina y la baja tasa de complicaciones, esta incertidumbre sigue vigente. Se demostró que no hay un protocolo estandarizado para el manejo tromboprofiláctico de estos pacientes. La mayor duda se presentó, no tanto en la indicación de la misma, sino en cuanto a la dosis y duración del tratamiento.

Los resultados fueron concluyentes con nuestras expectativas previas, dado que, al tratarse de una enfermedad de reciente aparición, no se cuenta con un protocolo universal estipulado.

## Referencias bibliográficas

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. (2020). [Internet]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
- [2] Informe epidemiológico COVID-19. Actualización al 02 de octubre de 2020. Uruguay.MSP (Ministerio Salud Publica) . [Internet]. [Consultado 10 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/informe-epidemiologico-del-02-octubre-2020>
- [3] Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID 19. Información científica-técnica. Actualización, 17 de Abril 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/home.htm>
- [4] Guillermo.C; Casais.P; Cesarman-Maus,G.; Andrade-Orsi,F.; Martínez-Rovira.R.; de Campos-Guerra.J.; Rezende.Izaguirre-Ávila.R.. Pautas de profilaxis y tratamiento antitrombótico para pacientes con COVID-19. Consenso del Grupo Cooperativo Latinoamericano en Hemostasia y Trombosis (CLAHT) 2020. Disponible en: <https://www.claht.org/web/images/pdf/CONSENSO%20CLAHT%20ENVIO%2018052020.pdf>
- [5] Connors, J. M.;Levy, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood, 2020 ; 135(23), 2033–2040. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
- [6] Bérange S. ; Virginie Siguret.; Veyradier.A .Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med 2020; 46:1603–1606.
- [7] Jose, R. J; Manuel, A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. The Lancet Respiratory medicine.2020 8(6), 46–47. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
- [8] Tang, N.; Li, D.; Wang, X.; Sun, Z.Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia.jth. 2020. 18(4):844-847. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

- [9] Ranucci,M.; Ballotta, A.; Di Dedda, U. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome.jth.2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14854>
- [10] Terpos, E.; Ntanasis-Stathopoulos, I.; Elalamy, I.; Kastritis, E.; Sergentanis, T. N.; Politou. Hematological findings and complications of COVID-19. AJH. 2020. 95(7), 834–847. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
- [11] Kollias, A.; Kyriakoulis, K. G.; Dimakakos, E.; Poulakou, G.; Stergiou, G. S.; Syrigos, K. (2020). Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. BJHaem. 2020. 189(5), 846–847. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>
- [12] Ballarín, J. R.; de la Fuente, D. Adecuación de la tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados en servicios médicos y quirúrgicos. Revista de Calidad Asistencial. 2007 22(2), 67-72. DOI: [10.1016/S1134-282X\(07\)71195-8](https://doi.org/10.1016/S1134-282X(07)71195-8)
- [13] Cui, S.; Chen, S.; Li, X.; Liu, S.; Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia.JTH. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
- [14] Fei,Y.;Yang.M;Liu.H;BS;Cao.W;MD; PhD. (October 2020). Coagulation Dysfunction. A Hallmark in COVID-19. Arch Pathol Lab Med - Vol 144.
- [15] Outomuro, D.; Actis, A. M.; Paglilla, P. R..Tromboprofilaxis en cirugía ¿cuándo y por qué?. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. 2007. Disponible en: [http://mgyf.org/wp-content/uploads/2017/revistas\\_antes/V2N3/V2N3\\_76\\_83.pdf](http://mgyf.org/wp-content/uploads/2017/revistas_antes/V2N3/V2N3_76_83.pdf)
- [16] Medrano, F. J.;Navarro, A.; Vidal Serrano, S.; Alonso, C.; Gutiérrez, R.; Marín León, I. Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. 2007. Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_499\\_PRETEMED\\_2007.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_499_PRETEMED_2007.pdf)
- [17] Courtney J.; Mycroft; Dunhao, S.;Pagani,I.; Timothy R.; Elli.S; Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin.2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.066761>

- [18] Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020.18(5), 1020–1022. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14821>
- [19] Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. SETH. 2020. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19-2020-04-29.pdf>
- [20] Nadkarni, G.; Lala, A.; Bagiella, E.; Chang, H.; Moreno, P. R., Pujadas, E. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *JACC*. 2020.76(16), 1815–1826. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041>
- [21] Recomendaciones conjuntas para el manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19. Grupo interdisciplinario inter sociedades y cátedras de Uruguay. 2020. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902020000200214&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902020000200214&lng=es&nrm=iso)
- [22] Gao, Y.; Li, T.; Han, M.; Li, X.; Wu, D.; Xu, Y.; Zhu, Y. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. (*Journal of medical virology*) 2020.92(7), 791–796. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
- [23] Marietta, M.; Ageno, W.; Artoni, A.; De Candia, E.; Gresele, P.; Marchetti, M. COVID-1 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis. *SISET*. 2020. DOI: [10.2450/2020.0083-20](https://doi.org/10.2450/2020.0083-20)
- [24] Martínez, R.; Carrizo, C.; Cuadro, R.; Díaz, L.; Mérola, V.; Pizzarossa, A.C. Adhesión insuficiente a la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en Hospitales Uruguayos. Un grave problema en salud. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*. 2020; 5(3): 4-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26445/05.03.1>
- [25] Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *JTH*. 2020; 18(5): 1023–1026. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- [26] Covid-19. Subcomisión de Hemostasia y Trombosis. Sociedad Argentina de Hematología. 2020. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/n35.asp>

## **Agradecimientos**

*En primer lugar, agradecer encarecidamente a nuestras tutoras, Prof. Dra. Cecilia Guillermo, Dra. María Noel Spangenberg y la Dra. Ana Carina Pizarossa por su contínua participación, paciencia y seguimiento, motivándonos constantemente a mejorar y enriquecer nuestro proyecto con sus sugerencias. También un agradecimiento especial a cada profesional de la salud, que nos brindó parte de su valioso tiempo para que este trabajo pudiera llevarse a cabo, aportándonos de su experiencia y conocimiento. Por último, y no menos importante, agradecer a la Facultad de Medicina y Hospital de Clínicas, por concedernos la oportunidad de formar parte de esta investigación, que, dada la situación epidemiológica actual de nuestro país, nos permite contribuir desde nuestro humilde lugar al manejo de estos pacientes.*

## **ANEXOS**

### **Encuesta**

#### **Consentimiento informado**

1) Esta es una encuesta realizada por estudiantes de Medicina de la UdelaR de sexto año cursando actualmente «Metodología Científica II» en conjunto con la Unidad de Hemostasis y Trombosis y de la Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas. La misma forma parte de la monografía final, cuyo tema de investigación es el «Relevamiento del abordaje terapéutico de las alteraciones de la hemostasis en pacientes con COVID-19», dedicada a médicos que hayan asistido a estos pacientes, con el fin de conocer el manejo del COVID-19 en nuestro país, dado que no hay pautas establecidas. La duración de la misma es de 5 minutos aproximadamente, permanecerá habilitada hasta el 10 de Setiembre y los datos aportados se mantendrán en el anonimato. Su participación será de gran utilidad, por lo tanto le agradecemos desde ya. Dicho esto, ¿es consciente y acepta los términos para continuar con la encuesta?

- Si
- No

#### **Preguntas para la encuesta**

2) Lugar del País en el que trabaja:

- Artigas
- Canelones
- Cerro Largo
- Colonia
- Durazno
- Flores
- Florida
- Lavalleja
- Maldonado
- Montevideo

- Paysandú
- Rio Negro
- Rivera
- Rocha
- Salto
- San José
- Soriano
- Tacuarembó
- Treinta y Tres

3) Centro asistencial en el que trabaja:

- Privado
- Público
- Privado y Público

4) Usted se desempeña como:

- Médico
- Médico especialista
- Residente
- Posgrado

5) Especialidad a la que se dedica

- Internista
- Emergencista
- Hematólogo
- Neumólogo

- Intensivista
- Médico general
- Otro (especifique)

Paciente que ingresa con COVID-19 **sin** criterios de gravedad:

Contestar únicamente si ha asistido pacientes COVID-19 sin criterios de gravedad, entendiéndose como aquellos pacientes que hayan ingresado a cuidados moderados:

6) Asistió pacientes sin criterios de gravedad?

- Si

7) ¿Qué exámenes de laboratorio solicita habitualmente en estos pacientes? Marque todas las que utilice:

- No solicitó paraclínica
- Hemograma
- LDH
- Dímero-D
- TP
- aTTP
- PDF
- AT
- Ferritina
- PCR
- IL6
- Procalcitonina
- Otros:

8) ¿Cuál ha sido la alteración paraclínica más frecuente? (Puede marcar más de una opción):

- No solicitó paraclínica
- Hemograma
- LDH
- Dímero-D
- TP
- aTTP
- PDF
- AT
- Ferritina
- PCR
- IL6
- Procalcitonina
- Otros:

9) ¿En qué grupos de pacientes usted indica tromboprofilaxis? Puede marcar más de una opción:

- Todos los pacientes COVID-19
- Todos los pacientes COVID-19 sin alteración de la crisis
- Paciente que ya tiene indicación de acuerdo a valoración por scores clásico (por ej:PADUA)
- Paciente con D-dímeros altos.

10) ¿Cómo realiza la tromboprofilaxis? (Puede marcar más de una opción):

- HBPM
- Tromboprofilaxis mecánica
- Otros

11) ¿Qué dosis?

- HBPM 40 mg s/c día
- HBPM 60 mg s/c día
- HBPM 1 mg/kg
- HBPM 1,5 mg/kg

12) ¿Por cuánto tiempo?

- Solo durante la internación.
- Hasta 7 días después del alta hospitalaria.
- Más de 7 días después del alta hospitalaria.
- Otros

13) ¿Ha dudado al indicar la tromboprofilaxis?

- Si
- No

Paciente que ingresa con COVID-19 con criterios de gravedad:

Contestar únicamente si ha asistido pacientes COVID-19 con criterios de gravedad, entendiéndose como aquellos pacientes que ingresaron a cuidados intermedios y/o CTI.

14) ¿Asistió pacientes con criterios de gravedad?

- Si
- No

15) ¿Qué exámenes de laboratorio solicita habitualmente en estos pacientes? Marque todas las que utilice:

- Hemograma
- LDH

- Dímero-D
- TP
- aTTP
- PDF
- AT
- Ferritina
- PCR
- IL6
- Procalcitonina
- Otros:

16) ¿Cuál ha sido la alteración paraclínica más frecuente? (Puede marcar más de una opción):

- Hemograma
- LDH
- Dímero-D
- TP
- aTTP
- PDF
- AT
- Ferritina
- PCR
- IL6
- Procalcitonina
- Otros:

17) Estos pacientes, ¿Tenían dímero-D elevado?

- Normal
- Elevado más de 3 veces el valor basal
- Elevado más de 5 veces el valor basal

18) ¿Cómo realiza la tromboprolifaxis? (Puede marcar más de una opción):

- HBPM
- Tromboprolifaxis mecánica
- Otros

19) ¿Qué dosis?

- HBPM 40 mg s/c día
- HBPM 60 mg s/c día
- HBPM 1 mg/kg/día
- HBPM 1,5 mg/kg/día
- HBPM 1 mg/kg cada 12 hs

20) ¿A qué paciente le indicaría HBPM a dosis de anticoagulación?

- Todo paciente que ingresa a cuidados críticos
- Todo paciente que deteriora su clínica o agrava su función respiratoria aún sin confirmación de TEP
- Sólo a pacientes con ETEV confirmada
- Pacientes con dímero-D muy elevado

21) ¿Presentaron complicaciones?

- No presentaron complicaciones
- Sangrados

- Trombosis

- Otras:

22) Algún comentario o experiencia que deseen aportar: