

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DOSIS  
PROFILÁCTICAS FRENTE A DOSIS TERAPÉUTICAS DE  
HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN LA  
TROMBOPROFILAXIS DE LOS PACIENTES CRÍTICOS POR  
COVID-19**

Autor:

PABLO GARRIDO MARTÍN

Director:

DR. ALBERTO MARTÍNEZ RUIZ



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS .....	IV
1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19 .....	1
1.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y FACTORES DE RIESGO DE PROGRESIÓN.....	2
1.3. MARCADORES PRONÓSTICOS EN LA COVID-19 .....	4
1.4. RELACIÓN ENTRE LA COVID-19 Y LA TROMBOSIS. ....	5
1.5. PAPEL DE LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN LAS TROMBOSIS POR COVID-19 .....	6
1.6. INEFICACIA DE LA ANTICOAGULACIÓN EN LOS PACIENTES CRÍTICOS POR COVID-19.....	7
2. OBJETIVOS .....	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	12
3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	12
3.3. RECOLECCIÓN DE DATOS .....	12
3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO Y ACONTECIMIENTOS CLÍNICOS .....	13
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	14
4. RESULTADOS.....	15
4.1. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....	15
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES PREVIAS AL INGRESO EN LA REANIMACIÓN .....	16
4.3. ACONTECIMIENTOS CLÍNICOS DURANTE EL INGRESO EN LA REANIMACIÓN .....	20
4.3.1. Reactantes de fase aguda.....	20

4.3.2.	Medidas de soporte precisadas durante el ingreso en la Reanimación ....	23
4.3.3.	Eventos clínicos .....	24
5.	DISCUSIÓN .....	27
5.1.	PAPEL DE LA DOSIS DE HBPM EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES COVID-19 CRÍTICOS .....	28
5.2.	PERFIL DE SEGURIDAD DE LAS DOSIS TERAPÉUTICAS Y PROFILÁCTICAS DE HBPM .....	32
5.3.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	34
5.4.	CONCLUSIONES.....	34
6.	REFERENCIAS:.....	35

## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a mi tutor, el Dr. Alberto Martínez Ruiz, jefe del Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario Cruces por haberme supervisado, ayudado y acompañado durante estos meses. Me ha facilitado inmensurablemente el trabajo durante estos meses y siempre ha estado disponible cuando he necesitado ayuda. No concibo el haber tenido mejor tutor para este proyecto.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde la aparición de los primeros casos de enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19 en adelante) en China en diciembre de 2019, hasta la fecha de la última revisión en abril de 2022, se han reportado a nivel global 504 millones de casos y más de 6 millones de muertes (1). Ha quedado patente que se trata de un virus muy contagioso y con una difícil trazabilidad, debido en parte al gran número de casos asintomáticos.

Los coronavirus son una familia de virus de gran tamaño, con envuelta lipídica y una hebra de RNA con sentido positivo que afectan a humanos, mamíferos y aves. Normalmente, causan infecciones respiratorias, gastrointestinales o neurológicas autolimitadas. Sin embargo, recientemente ha habido tres pandemias importantes causadas por coronavirus:

- La pandemia de SARS-CoV durante los años 2002 y 2003, que afectó a Asia y tuvo una mortalidad del 10%.
- La pandemia del MERS-CoV en la península Arábiga, iniciada en el 2012 y que tenía una tasa de mortalidad cercana al 35% (2).
- La pandemia actual por el SARS-CoV-2, que es hasta el momento la que ha afectado a mayor número de personas. Es difícil establecer la mortalidad de este virus debido a la difícil trazabilidad de los infectados, pero los últimos datos la sitúan en el 2% (3).

### 1.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19

El SARS-CoV-2 penetra a las células gracias a la proteína S (*spike*) de su cubierta. Esta proteína se une a las células a través del enzima convertidor de angiotensina 2 (ACE-2). Para que pueda darse la unión entre la proteína S de los viriones y la ACE-2, es necesario la presencia de la proteasa de la serina transmembrana 2 (TMPRSS-2). Las células que expresan ACE-2 y TMPRSS-2, y por tanto son dianas a la infección por SARS-CoV-2, son los neumocitos, las células de músculo liso de los vasos, los cardiomiocitos y las células endoteliales (4).

El daño celular provocado por el SARS-CoV-2 en las células, provoca una respuesta inmune en la que las primeras células efectoras son los monocitos y los neutrófilos. El daño directo del virus sobre los neumocitos y las células endoteliales, unido a la

inflamación desatada por este proceso, altera la barrera alveolar. La consecuencia es, por un lado, el engrosamiento de las paredes alveolares con infiltración de macrófagos y células mononucleares, y, por otro lado, la extravasación de líquido hacia los alvéolos condicionando un edema agudo de pulmón. Estos dos fenómenos provocan un acúmulo de líquido en los pulmones y dificultan el intercambio alveolo-capilar, resultando finalmente en un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Radiológicamente, todo ello se traduce en un patrón intersticial en la radiología simple de tórax, y un patrón en vidrio deslustrado en el TAC (4,5).

## **1.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y FACTORES DE RIESGO DE PROGRESIÓN**

El espectro clínico de la COVID-19 es muy variable entre individuos, abarcando desde un cuadro asintomático, hasta una enfermedad respiratoria grave con complicaciones fatales. En los casos sintomáticos, la clínica suele comenzar a los 5 días de la infección. Los síntomas más frecuentes son la fiebre, tos seca, disnea, mialgias y vómitos y diarrea. Son de especial importancia la anosmia y la disgeusia, ya que, pese a presentarse en solamente un 3% de los pacientes, son muy específicos de la COVID-19. La mayoría de los pacientes evolucionan favorablemente, pero hasta en un 50% de ellos aparecen complicaciones. Las complicaciones más frecuentes son la neumonía, SDRA, hepatitis aguda (definida por un aumento de las transaminasas) y los fenómenos tromboembólicos (4,6).

Aunque se ha observado que todas las personas tienen riesgo de desarrollar una enfermedad grave, hay ciertos factores que predisponen a mayor riesgo de complicaciones. Los que más peso tienen son:

- Edad. En un metaanálisis, se observó que el riesgo de fallecer por COVID-19 es 4 veces superior en pacientes ancianos (mayores de 65 años vs. menores de 65 años) (Odds Ratio [OR]= 4,59) (7).
- El sexo masculino. Los varones tienen más riesgo de precisar ventilación mecánica invasiva, tal y como demostró un estudio en Estados Unidos en el que el 83,8% de los pacientes intubados hombres. Además, cuando

compararon la edad, se vio que los hombres que precisaban esta terapia eran significativamente más jóvenes que las mujeres (8).

- Hipertensión arterial. Los pacientes con hipertensión arterial tienen el doble de riesgo de desarrollar un COVID-19 de mayor gravedad (OR= 2,0) (9).
- Diabetes mellitus. Un metaanálisis en China ha probado que los diabéticos, pese a un correcto control de su enfermedad tienen casi tres veces más riesgo de tener peor pronóstico en esta enfermedad (Riesgo Relativo [RR]= 2,85). Además, observaron que los pacientes con peor control glucémico y mayor tasa de complicaciones derivadas de la diabetes, tenían peor pronóstico (10).
- Obesidad. Los pacientes con obesidad grado 3 (índice de masa corporal [IMC] >40) tienen el doble de riesgo de hospitalización (RR= 2,30). Estudiado por grupos de edades, el incremento del riesgo más importante se observó en los pacientes más jóvenes, siendo muy significativo en los menores de 50 años (RR= 13,8) (11).
- Enfermedades pulmonares. No se ha observado que el EPOC, el asma o las enfermedades intersticiales pulmonares se asocien con mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, se ha demostrado que tanto el EPOC como las enfermedades intersticiales son factores de riesgo para la progresión de la COVID-19. En el caso del asma mal controlado, los datos no son concluyentes pero apuntan hacia mayor tasa de complicaciones (12).

Los mecanismos por los que cada una de las anteriores condiciones aumentan el riesgo de COVID-19 severo son distintos. Sin embargo, todos ellos se pueden agrupar en los siguientes cambios fisiopatológicos:

- Peor situación basal. Tanto la hipertensión arterial como la diabetes o las enfermedades pulmonares dañan crónicamente los tejidos, disminuyendo la reserva funcional. Esto provoca que cualquier agresión externa condicione un daño más severo. En el caso de los varones el aumento de riesgo se debe a que asocian más comorbilidades de base, sobre todo a nivel cardiovascular, que las mujeres (12).
- Desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La edad avanzada, la obesidad y la diabetes provocan un descenso del sistema ACE-2-

angiotensina 1-7, y un aumento relativo del sistema enzima convertidor de angiotensina-angiotensina II. La angiotensina 1-7 tiene efecto vasodilatador y antiinflamatorio, mientras que la angiotensina II es un potente vasoconstrictor y aumenta la inflamación en los tejidos. Este desequilibrio provoca mayor inflamación y el descontrol de las cifras de tensión arterial en la infección por el SARS-CoV-2 (13).

- Inflamación crónica. El estado de inflamación crónica de la obesidad y diabetes provoca una mayor predisposición a la activación del endotelio. El endotelio activado agrava la respuesta inflamatoria y aumenta la coagulabilidad de la sangre y la capacidad de formar trombos, lo que resulta en una disfunción de la barrera alveolo-capilar (14).

### **1.3. MARCADORES PRONÓSTICOS EN LA COVID-19**

Estos cambios fisiopatológicos se han correlacionado a nivel analítico, con marcadores que predicen el riesgo a desarrollar COVID-19 severo. Los más importantes son:

- Marcadores de la coagulación. Se ha observado un peor pronóstico en los pacientes con valores de dímeros-D, fibrinógeno y tiempo de protrombina más elevados. Además, en un estudio en pacientes de UCI, se observó que el 71% de los pacientes que fallecieron cumplían con los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) para coagulación intravascular diseminada (CID). En el grupo de supervivientes, solamente el 0,6% de los pacientes cumplían estos criterios (15).
- Marcadores de inflamación. De igual manera, los niveles de proteína C reactiva (PCR), interleucina (IL) 6 y velocidad de sedimentación glomerular (VSG) se encuentran aumentados en los pacientes que desarrollan COVID-19 grave. La trombocitopenia reactiva es otro hallazgo frecuente (16).
- Hipoxia. Una saturación de oxígeno >90,5% predice la supervivencia con una sensibilidad del 84,6% y una especificidad del 97,2% (17,18).
- Recuento de leucocitos. Se ha observado que los pacientes con peor pronóstico de COVID-19 tienen cifras más bajas de neutrófilos. De igual manera, se ha publicado un estudio en el que se ve que los pacientes más graves tienen cifras

significativamente más bajas de CD4+, CD8+, linfocitos B y Natural Killer (19,20).

- Marcadores de daño tisular. Los marcadores de daño cardíaco (troponinas), renal (aclaramiento de creatinina) y hepático (transaminasas) han demostrado correlacionarse con peor pronóstico (17).

#### **1.4. RELACIÓN ENTRE LA COVID-19 Y LA TROMBOSIS.**

Una de las complicaciones más importantes y que se ha relacionado con un aumento significativo del riesgo de fallecer son las trombosis. Los pacientes con COVID-19 tienen más riesgo de desarrollar trombos arteriales y venosos que los pacientes con SDRA por otras causas. Un metaanálisis publicado por Nopp et al. demostró que la prevalencia de enfermedad tromboembólica fue del 14,1% entre los pacientes ingresados en plantas de hospitalización. Además, cuando se llevó a cabo un screening por ecografía-Doppler, la prevalencia aumentó hasta el 40,3% (21).

En los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), la incidencia de trombosis es aún mayor, situándose entre el 22 y 31% según las series (5). Solamente teniendo en cuenta el tromboembolismo pulmonar (TEP), incidencia está entre el 13 y 35% de pacientes críticos (22). En una serie de autopsias realizadas en Hamburgo en pacientes fallecidos por COVID-19, se observó que el 42,5% de los pacientes tenían signos de trombosis venosa, y el 21% fallecieron con tromboembolismo pulmonar (23).

Se ha intentado explicar a través de diversas teorías las razones por las que estos pacientes realizan más trombos que pacientes con otras patologías. Algunas de ellas son:

- Actividad procoagulante directa del SARS-CoV-2. El virus puede inducir la activación de la coagulación a través de la proteasa Mpro (también conocida como 3Clpro). Se trata de una proteasa que cataliza el procesamiento de la poliproteína del SARS-CoV-2. Existe una similitud importante entre la proteína Mpro y la región activa del factor X de la coagulación y de la trombina. Esto puede provocar que, en la fase de replicación del virus, se

liberen al torrente grandes cantidades de proteasa Mpro, lo que puede llevar a una activación de la coagulación (24,25).

- Daño tisular. El daño en los neumocitos y células endoteliales provoca la lisis celular y la liberación de gran cantidad de restos celulares al torrente sanguíneo. Estos restos pueden activar la cascada de la coagulación a través de la vía intrínseca (26).
- Activación del endotelio. La entrada del virus en las células endoteliales provoca una tormenta de citocinas y una respuesta inflamatoria masiva mediada fundamentalmente por las IL 1 y 6, el interferón gamma (INF $\gamma$ ) y factor de necrosis tisular alfa (TNF $\alpha$ ). Estas citocinas activan al endotelio, lo que resulta en una activación de la coagulación (5).
- Activación del complemento. Los restos de las células muertas provoca la activación del sistema del complemento a través de la vía alternativa. Por un lado, esta activación del complemento aumenta la respuesta inmune y la tormenta de citocinas. Por otro lado, las anafilatoxinas C3a y C5a dañan los tejidos, perpetuando el daño (5).

### **1.5.PAPEL DE LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN LAS TROMBOSIS POR COVID-19**

La incidencia tan elevada de trombosis y las distintas vías patogénicas por las que se pueden desarrollar han hecho que la guías para el manejo de la COVID-19 de los países más importantes recomienden la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a todos los pacientes ingresados (6). Se ha observado en múltiples estudios que la profilaxis desde el ingreso con HBPM mejora significativamente la supervivencia (25). El efecto beneficioso de la HBPM viene dado por varios motivos:

- Por su propio efecto anticoagulante reduce el riesgo de trombosis, lo que disminuye la incidencia de TEP y de trombosis en otros niveles. Esto provoca un deterioro menor de la función pulmonar y disminuye las complicaciones de la COVID-19 a largo plazo (26).
- Dado que la heparina aumenta la actividad de la antitrombina contra FXa y la trombina, y que la proteasa Mpro del virus tiene una conformación espacial

similar a estas, se ha postulado que la HBPM puede interferir en la vía patogénica del SARS-CoV-2, disminuyendo la replicación (5).

- Además, la HBPM se une de manera inespecífica a proteínas proinflamatorias, disminuyendo la actividad de estas y con un efecto antiinflamatorio que condiciona una mejor función pulmonar (5).
- Por último, la HBPM resta firmeza al coágulo, lo que es de especial importancia en la COVID-19, que se caracteriza por coágulos de alta firmeza (5).

### **1.6. INEFICACIA DE LA ANTICOAGULACIÓN EN LOS PACIENTES CRÍTICOS POR COVID-19**

Pese a una correcta anticoagulación con dosis profilácticas habituales de heparina (habitualmente menos de 100 UI/kg/24 horas de HBPM), la tasa de eventos trombóticos sigue siendo elevada. En Países Bajos, la incidencia en tres UCI de eventos trombóticos (definido como tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda [TVP], accidente cerebrovascular [ACV] isquémico, infarto agudo de miocardio [IAM] y trombosis arterial) fue del 31% en 7 días de observación. Más aún, cuando se aumentó el período de observación hasta los 14 días, la incidencia fue del 49%. Todos los pacientes ingresados en la UCI tenían profilaxis con HBPM. Estas cifras tan altas de trombosis se traducían en un riesgo de muerte por cualquier causa más de 5 veces superior frente a los pacientes que no desarrollaban trombosis (RR= 5,4) (27).

Por todo ello, se ha planteado la opción de aumentar las dosis de HBPM en los pacientes críticos para evitar el desarrollo de trombos. La evidencia es escasa, y existen pocos estudios comparando la eficacia y seguridad de esta medida. Además, hay discordancia en los resultados obtenidos entre estudios, dificultando extraer conclusiones. Es por ello que solamente las guías de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), Royal College of Physicians y Anticoagulation Forum recomiendan utilizar dosis intermedias de HBPM en los pacientes críticos (6).

Algunos de los resultados obtenidos en estos estudios son los siguientes:

- Un ensayo clínico con más de 250 pacientes con COVID-19 conducido por Spyropoulos et al. concluyó que los pacientes a los que se les administró dosis terapéuticas de HBPM tuvieron menos eventos de enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) (28,2% con dosis estándar vs. 11,7% con dosis terapéuticas. RR 0,37). Esta reducción no se reflejó en la probabilidad de fallecer, ya que no hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre grupos. Además, el riesgo de sangrado fue algo mayor en el grupo con dosis terapéuticas frente a dosis estándar, pese a que la diferencia no fue significativa (1,6% vs 4,7%).

Sin embargo, estos resultados en cuanto a reducción de EDEV solo se observaron en los pacientes hospitalizados en la planta, ya que en la UCI la incidencia de EDEV fue similar entre grupos (55,3% con dosis estándar vs. 51,1% con dosis terapéuticas. RR 0,37) (26).

- Un estudio retrospectivo en tres UCI de Países Bajos demostró que aquellos pacientes que estaban en tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM por patología trombótica previa al ingreso en UCI por COVID-19, tenían un riesgo 3 veces inferior de sufrir eventos trombóticos (RR; 0,29) frente a aquellos que estaban con dosis profilácticas de HBPM. Sin embargo, la mortalidad global no se veía afectada (27).
- Un estudio retrospectivo con más de 2000 pacientes COVID-19 de diferentes gravedades demostró un aumento no significativo de la mortalidad al aumentar las dosis de HBPM (22,5% vs 22,8%), aumentando por el contrario la mediana de supervivencia (14 días vs 21 días). Además, aquellos pacientes con dosis terapéuticas tenían más riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva (29,8% vs 8,1%).

Sin embargo, en los pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva, la mortalidad fue significativamente menor en el grupo con dosis terapéuticas (29% vs 62,7%). Por último, el riesgo de sangrado mayor fue mayor en el grupo con dosis terapéuticas (3% vs 1,9%) (28).

- Un estudio retrospectivo en dos UCI de Suecia demostró una disminución de la mortalidad de los pacientes críticos cuando se les administraban dosis altas de HBPM frente a dosis bajas o intermedias (13,5% con dosis altas vs 25% con

dosis intermedias y 38,8% con dosis bajas). Esta diferencia de mortalidad se comenzó a observar a partir del séptimo día de ingreso en la UCI, siendo antes similar entre los tres grupos.

Además, la incidencia de eventos trombóticos fue significativamente inferior en los pacientes con dosis altas frente a otras pautas de tratamiento (2,7% con dosis altas vs 18,8% con dosis intermedias y 17,9% con dosis bajas).

Por último, no se observó una diferencia significativa en el riesgo de sangrado al aumentar las dosis de HBPM (22).

- La ASH reconoce que la utilización de dosis intermedias en los pacientes críticos con COVID-19 reduce el riesgo de TEP (55 casos menos por cada 1000 pacientes) y el tiempo medio de estancia en la UCI (3 vs. 4 días de media). Sin embargo, no ha observado efecto en los días libres de ventilación mecánica. Además, las dosis elevadas de HBPM aumentan el riesgo de fallecer (16 muertes más por cada 1000 pacientes), TVP (42 casos más por cada 1000 pacientes) y de sangrado (60 casos más por cada 1000 pacientes). Aún con todo, la guía recomienda el uso de dosis intermedias en estos pacientes (29).

El resultado de esta divergencia de opiniones acerca de las dosis profilácticas ha propiciado que se comiencen a elaborar protocolos en los que se plantea individualizar la dosis de HBPM profiláctica en función del paciente:

- En un estudio de una UCI de Bélgica con 78 pacientes se establecieron las dosis de HBPM en función de la presencia de TVP y la actividad anti-Xa y se compararon los resultados con pacientes con dosis estándar de HBPM. Observaron una disminución de la mortalidad muy significativa al individualizar la dosis de HBPM (39,13% en los pacientes con dosis estándar vs. 3,85% en los paciente con dosis individualizadas). También se redujo el riesgo de TEV y terapia renal sustitutiva. Todos estos beneficios se consiguieron sin un aumento en el riesgo de sangrados (30).
- Un protocolo ha propuesto ajustar las dosis en función de criterios clínicos y analíticos de los pacientes ingresados. Así pues, entre los criterios que se plantean se incluye la necesidad de sedación o ventilación mecánica invasiva, la elevación de los dímeros-D, fibrinógeno y ferritina, y la trombocitosis. Sin

embargo, no se ha comprobado aún la eficacia y la seguridad de este protocolo (31).

Así pues, la evidencia es escasa y contradictoria, por lo que no se sabe si aumentar la dosis de HBPM para evitar las trombosis en los pacientes críticos es una medida eficaz y segura que se deba implementar en las UCI.

## **2. OBJETIVOS**

El presente trabajo busca comparar la efectividad y seguridad de utilizar dosis altas o bajas de HBPM [dosis profilácticas (hasta 100 UI/kg/24h) versus dosis terapéuticas (mayores de 100 UI/ml/kg)] para la profilaxis de la trombosis en los pacientes críticos con COVID-19.

Se persigue conocer si existen diferencias en términos de mortalidad, incidencia de trombosis, aparición de hemorragias, tiempo de estancia en UCI y necesidad de soporte orgánico entre las dosis terapéuticas y profilácticas de HBPM a fin de establecer qué pauta de trombotprofilaxis es mejor en los pacientes críticos.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente trabajo se trata de un estudio de cohortes en el que se estudió a los pacientes con SDRA por SARS-CoV-2 que precisaron cuidados críticos en la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario Cruces. Se recogieron los datos de los pacientes que fueron dados de alta entre el 12 de marzo y el 1 de septiembre de 2020 por mejoría o por exitus.

Para ser llevado a cabo, el estudio recibió la aprobación por parte del Comité de Ética de Euskadi. Además, se obtuvo el consentimiento informado telefónico de los familiares de los pacientes previo a su inclusión en el estudio.

#### **3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Los pacientes que se incluyeron en el estudio que cumplieron los siguientes criterios: tener una edad superior a 18 años, haber sido diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 a través de PCR de exudado nasofaríngeo, y haber recibido tromboprofilaxis o tratamiento antitrombótico con HBPM durante su estancia en la Unidad de Reanimación.

#### **3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Por otra parte, se excluyeron del estudio aquellos pacientes que cumplieran alguno de los siguientes criterios: no haber concedido el consentimiento para participar en el estudio; no haberse podido confirmar la infección por SARS-CoV-2 mediante PCR; tener órdenes de no resucitar; no tener el mínimo de datos clínicos desde el primer día de ingreso en la Unidad de Reanimación; haber permanecido ingresados en la Unidad de Reanimación menos de 5 días, y no haber sido dados de alta o no haber sufrido uno de los acontecimientos clínicos antes de terminar el período de observación.

#### **3.3. RECOLECCIÓN DE DATOS**

Los datos necesarios para el estudio se obtuvieron de la historia clínica de los pacientes en Osabide Global. Tras ello, se seudonimizaron para proteger la confidencialidad de los pacientes. Dichos datos fueron plasmados en una base de datos en colaboración con Ubikare.

### 3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO Y ACONTECIMIENTOS CLÍNICOS

Los pacientes fueron divididos en dos cohortes de acuerdo a la dosis de HBPM que recibieron en la Unidad de Reanimación: pacientes que recibieron menos de 100 UI/kg/24h (cohorte tromboprofilaxis) y pacientes que recibieron más de 150 UI/kg/24h (cohorte tratamiento). Se excluyó a aquellos pacientes que recibieron una pauta de HBPM intermedia entre un grupo y otro, y a aquellos a los que se les cambió la dosis de HBPM durante su estancia en UCI.

En el momento de registrar a los pacientes se recogieron tanto datos previos a su ingreso en la Unidad de Reanimación como datos durante su estancia. Se estudiaron datos demográficos (sexo y edad), comorbilidades (IMC y tratamiento anticoagulante o antiagregante), y datos del estado clínico en el momento de ingreso (días de síntomas hasta el ingreso en el hospital y hasta el ingreso en la Unidad de Reanimación; estado clínico según las escalas SOFA y APACHE II, y ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>).

El acontecimiento clínico principal del estudio fue la mortalidad durante el ingreso en la Unidad de Reanimación. Como acontecimientos clínicos secundarios, se valoró la aparición de eventos trombóticos y hemorragias, la necesidad de medidas de soporte extracorpóreo y la evolución de los marcadores de laboratorio:

- Entre los eventos trombóticos que se registraron, se incluyó la trombosis venosa profunda sin tromboembolismo pulmonar; el tromboembolismo pulmonar sospechado por un aumento de la hipoxemia, deterioro hemodinámico o prueba de imagen; el embolismo arterial; el accidente isquémico transitorio; el accidente cerebrovascular isquémico, y el síndrome coronario agudo.
- Los eventos hemorrágicos se dividieron en hemorragia grave y hemorragia leve. Se definió la hemorragia grave como aquella que reunía una de las siguientes características: desenlace fatal, descenso mayor de 2 g/dl de los niveles de hemoglobina, o cualquier hemorragia que precisó cirugía para ser controlada. Las hemorragias que no cumplían estos criterios se clasificaron como hemorragia leve.
- Durante el ingreso en la Reanimación se registraron las medidas de soporte artificial que precisaron los pacientes. Se valoraron tanto medidas de soporte

respiratorio (ventilación mecánica invasiva, maniobras de reclutamiento, sesiones de decúbito prono y extracción de CO<sub>2</sub>), como la terapia sustitutiva renal.

- Asimismo, se analizaron los valores de los principales reactantes de fase aguda que se alteran en la COVID-19. Así pues, se registraron las cifras de ferritina, dímero-D, PCR, recuento de linfocitos, ratio PCR/linfocitos, recuento de plaquetas, IL-6, lactato deshidrogenasa (LDH), procalcitonina y aclaramiento de creatinina.

### **3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar, o como mediana y rango intercuartílico, según correspondiera de acuerdo a la distribución en la población. Para comparar las variables cualitativas, se empleó el test de Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. En el análisis de las variables cuantitativas, se utilizó la t de Student o test de Mann-Whitney, y el test de ANOVA unidireccional o el test de Kruskal-Wallis. Se empleó un análisis de dos colas en todos los casos y se estableció un valor de significación estadística  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron con STATA®.

Se analizó la relación entre las distintas dosis de HBPM y los acontecimientos clínicos de interés a través de un modelo de regresión logística. Además, se estudió la influencia de los factores demográficos y clínicos previos al ingreso en la Unidad de Reanimación (edad, IMC, tratamiento anticoagulante o antiagregante crónico); tras 48 horas de ingreso (escalas APACHE II y SOFA, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, ferritina, dímero-D, PCR, recuento de linfocitos, ratio PCR/linfocitos, recuento de plaquetas, IL-6, LDH, procalcitonina y aclaramiento de creatinina), y a lo largo de la estancia (necesidad de ventilación mecánica, maniobras de reclutamiento, sesiones de decúbito prono, maniobras de extracción de CO<sub>2</sub> y terapia sustitutiva renal) en los acontecimientos clínicos de interés entre los dos grupos de estudio a través de un modelo multivariable.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Entre el 12 de marzo y el 1 de septiembre de 2020, ingresaron en la Unidad de Reanimación del Hospital de Cruces 109 pacientes con SDRA por COVID-19 y que recibieron profilaxis antitrombótica con HBPM. Se analizaron los datos de los que se disponía en la historia de Osabide y hubo 14 pacientes de los que no se tenía los datos suficientes para su inclusión en el estudio.

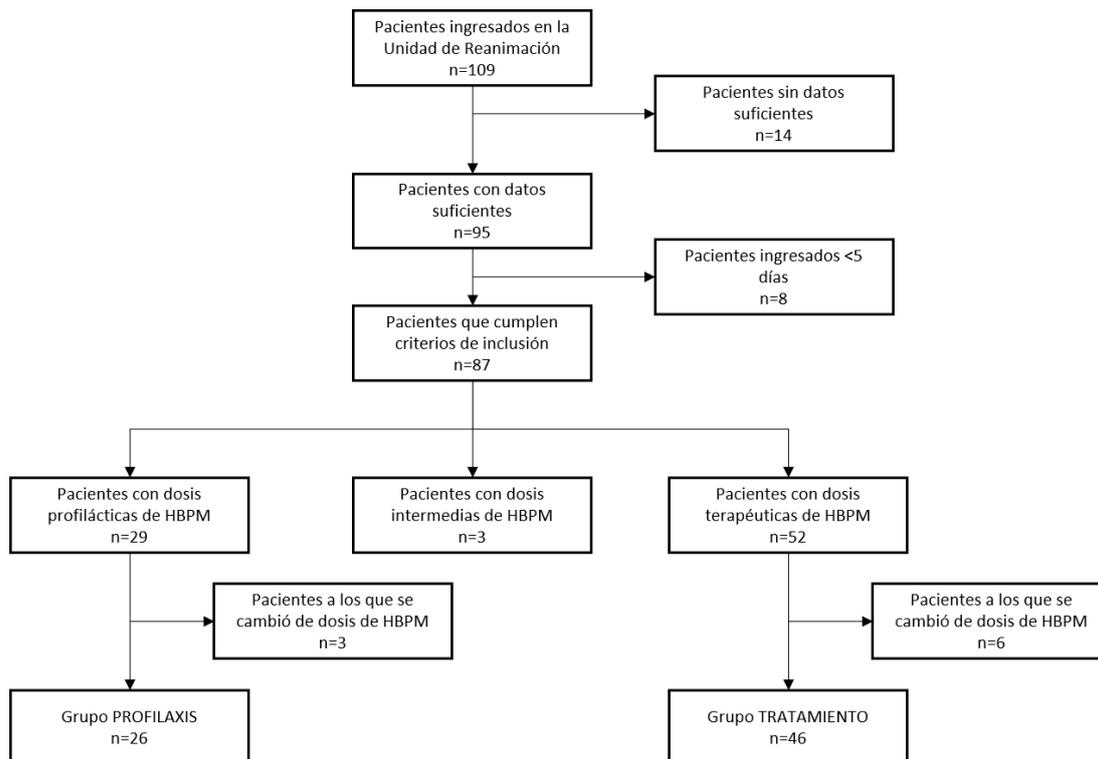
Al analizar los datos de los 95 pacientes restantes, 8 de ellos estuvieron ingresados en la Reanimación menos de 5 días. Estos pacientes se excluyeron del estudio por no poder asegurarse de que las dosis de HBPM recibidas en la Reanimación hubieran influido en que presentaran o no uno de los acontecimientos clínicos de interés.

Así pues, se dividieron los 87 pacientes que candidatos al estudio en tres grupos según la dosis de HBPM:

- 29 pacientes recibieron dosis profiláctica (<100 UI/kg/d HBPM). Dentro de esta cohorte de pacientes, se aumentó la dosis de HBPM de tres pacientes, por lo que se excluyeron del estudio. Con todo ello, se constituyó la cohorte de profilaxis con 26 pacientes.
- 52 pacientes recibieron dosis terapéuticas (>150 UI/kg/d HBPM). En esta cohorte, se redujo la dosis de HBPM a 6 pacientes que se descartaron para el estudio. La cohorte de tratamiento contuvo a 46 pacientes.
- Finalmente, 3 pacientes recibieron dosis intermedias de HBPM (100-150 UI/kg/d HBPM). Estos pacientes no se pudieron incluir en el estudio por no pertenecer a ninguna de las dos cohortes.

En la **Figura 1** se recogen el proceso de selección de pacientes para el estudio.

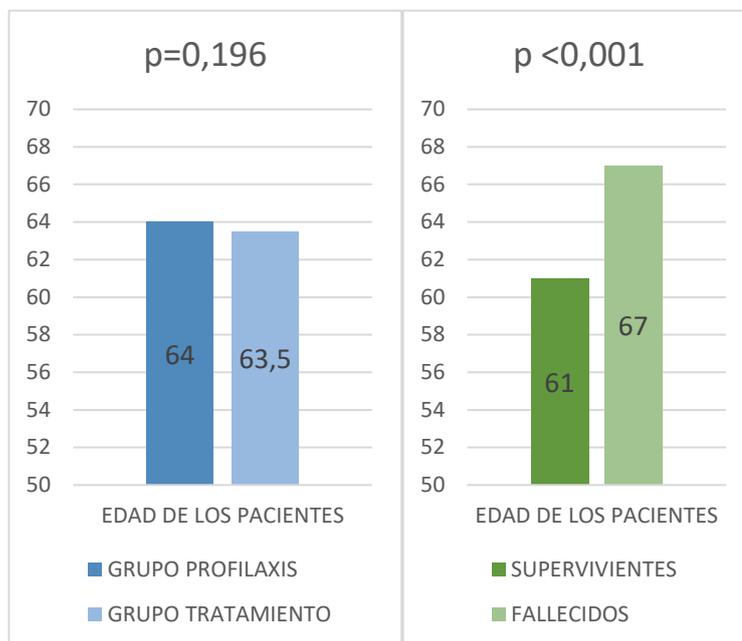
Figura 1. Diagrama de los pacientes incluidos en el estudio



#### 4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES PREVIAS AL INGRESO EN LA REANIMACIÓN

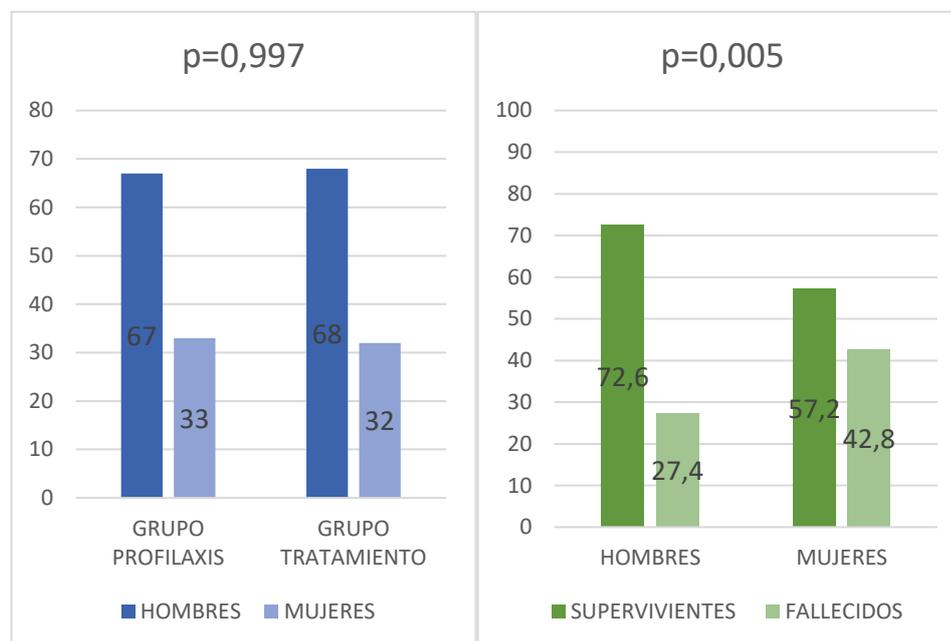
Los pacientes incluidos en el estudio tuvieron una edad media de 64 años, sin diferencias entre ambos grupos (64 vs. 63,5;  $p=0,196$ ). Sin embargo, la edad de los pacientes fue un predictor de supervivencia. Así pues, la edad media entre aquellos pacientes que sobrevivieron fue significativamente menor frente a los que fallecieron (67 vs. 61;  $p < 0,001$ ) (**Figura 2**).

**Figura 2. Edad de los pacientes incluidos en el estudio.** Figura 2.1. La edad de los pacientes fue muy cercana entre las dos cohortes del estudio. Figura 2.2. Los pacientes que fallecieron eran significativamente más ancianos que los que sobrevivieron.



La distribución por sexos fue, de igual manera, equitativa entre las dos cohortes del estudio. Contrariamente a lo establecido en otros estudios sobre la COVID-19, la tasa de mortalidad de las mujeres fue superior a la de los hombres sin llegar a ser una diferencia significativa (42,8% vs. 27,4%; p=0,05) (**Figura 3**).

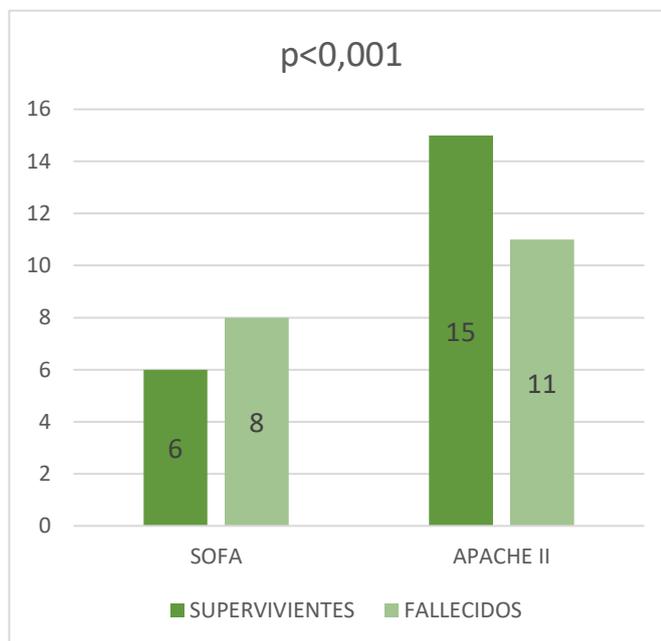
**Figura 3. Distribución del sexo de los pacientes.** Figura 3.1. No hubo diferencias en la distribución por sexo entre las cohortes. Figura 3.2. Las mujeres tuvieron una tasa de mortalidad superior a los hombres



Al analizar las comorbilidades previas, uno de cada tres pacientes incluidos en el estudio tenía un tratamiento antiagregante previo al COVID-19. Paradójicamente, la presencia de estos tratamientos fue superior en la cohorte que recibió dosis profilácticas frente a la que recibió dosis terapéuticas (31% vs. 28%;  $p = 0,207$ ). Esto refleja que el hecho de estar anticoagulado no implicó que se aumentara la dosis de HBPM durante la estancia en la Reanimación. No se reflejaron diferencias en la mortalidad según la presencia de tratamiento antitrombótico previo.

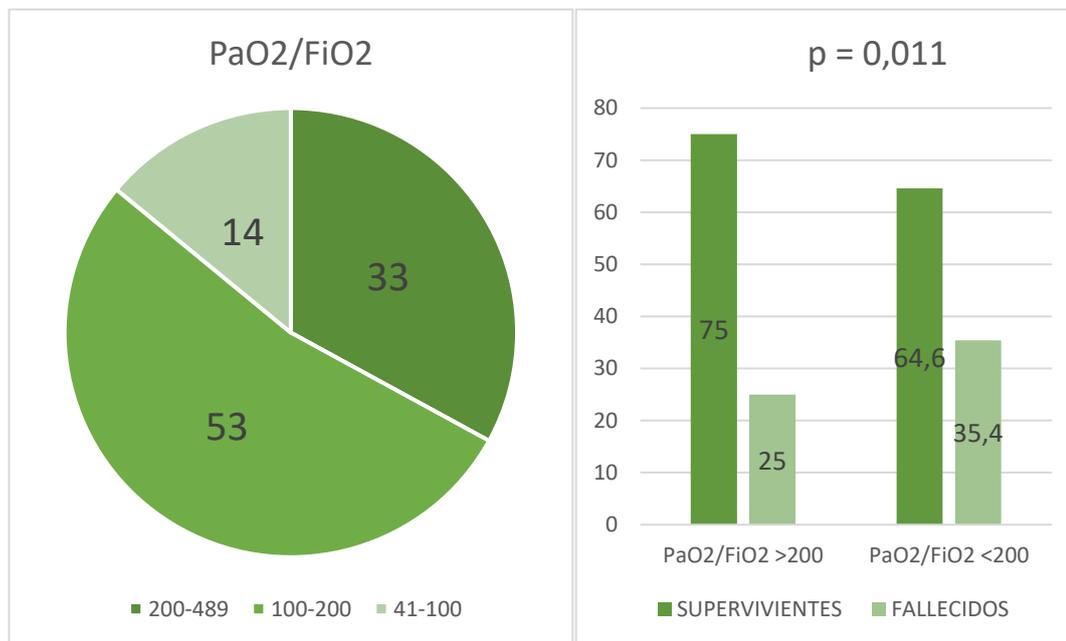
Los pacientes incluidos ingresaron con SDRA y datos de fallo orgánico grave. La puntuación SOFA media en los pacientes fue de 7 [4-9], y la puntuación en la escala APACHE II media fue de 12 [9-17]. Ambas cohortes del estudio ingresaron con la misma puntuación SOFA y APACHE II media. Al igual que con otras patologías críticas, estas escalas fueron predictoras de supervivencia durante la estancia en la Reanimación, ya que aquellos pacientes que fallecieron tuvieron puntuaciones SOFA y APACHE II al ingreso significativamente superiores (SOFA 6 vs. 8;  $p < 0,001$ . APACHE II 11 vs. 15;  $p < 0,001$ ) (**Figura 4**).

**Figura 4. Diferencias en supervivencia según la puntuación SOFA y APACHE II al ingreso.** La puntuación media de los pacientes que finalmente fallecieron fue 2 puntos superior en la escala SOFA y 4 puntos superior en la escala APACHE II.



De igual manera, otro factor que influyó en la mortalidad durante el ingreso en la Unidad de Reanimación, fue el cociente  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  que tenían los pacientes al ingreso. La mayor parte de los pacientes ingresaron con una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  baja (67% con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ). El 75,2% de los pacientes que fallecieron habían ingresado con una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  frente al 63,7% de los pacientes que sobrevivieron ( $p = 0,011$ ). Esto refleja que el nivel de deterioro respiratorio previo al ingreso fue otro predictor de mortalidad en la Reanimación (**Figura 5**).

**Figura 5. Importancia de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> como predictor de supervivencia en los pacientes críticos con SDRA por COVID-19.** Figura 5.1. Distribución de los pacientes según su PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso. El 67% de los pacientes ingresaron con necesidades altas de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200). Figura 5.2. Diferencias en la supervivencia según la cifra de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso.



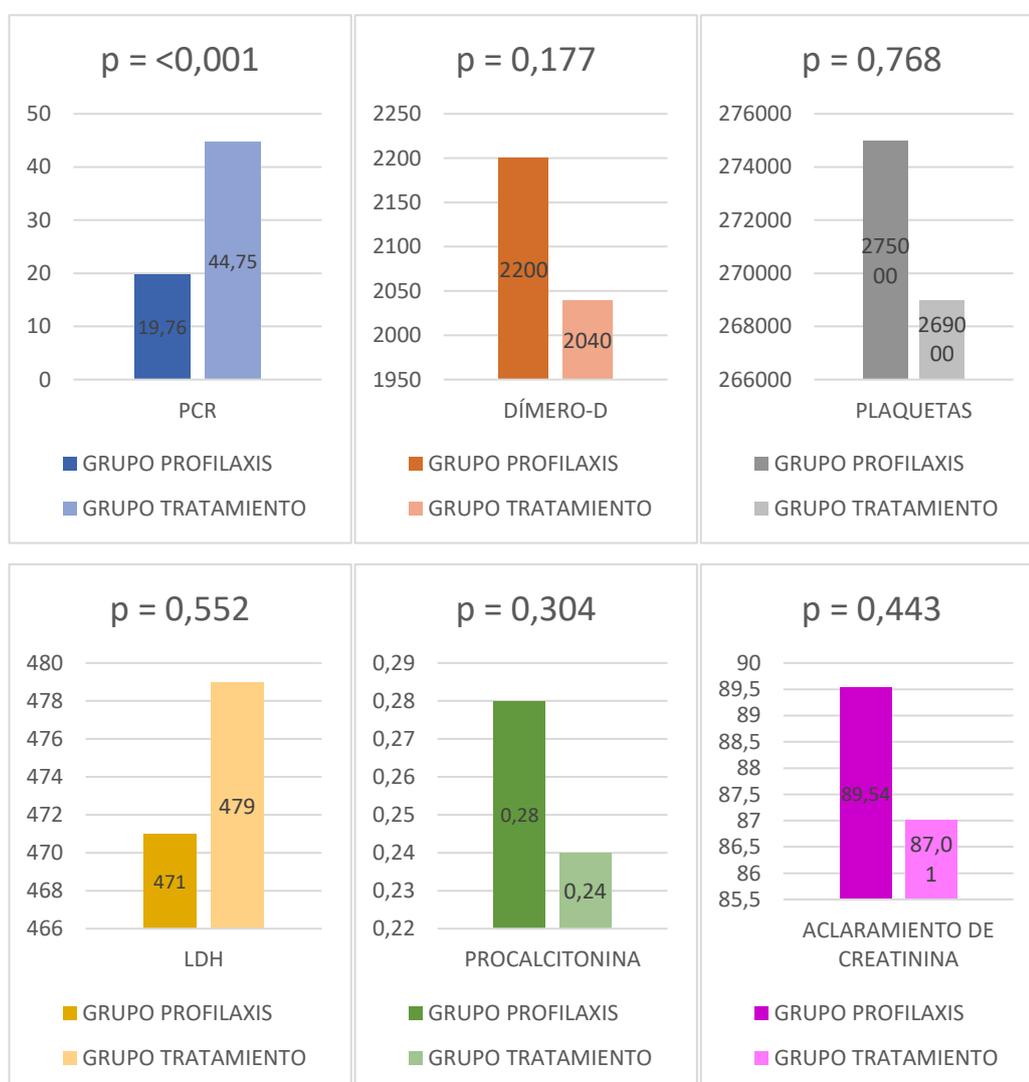
### 4.3. ACONTECIMIENTOS CLÍNICOS DURANTE EL INGRESO EN LA REANIMACIÓN

#### 4.3.1. Reactantes de fase aguda

Los reactantes de fase aguda de los pacientes reflejaron la importante inflamación sistémica desencadenada por el SDRA por COVID-19. Al analizar cada marcador individualmente (PCR, dímero D, cifra de plaquetas, LDH, procalcitonina y aclaramiento de creatinina), las diferencias fueron mínimas entre ambas cohortes. Los dímeros-D y procalcitonina mostraron datos más desfavorables en el grupo profilaxis, mientras que la cifra de plaquetas, LDH y aclaramiento de creatinina mostraron peores datos en la cohorte de tratamiento. En todos los casos las diferencias no fueron significativas entre cohortes. Sin embargo, la PCR mostró diferencias estadísticamente

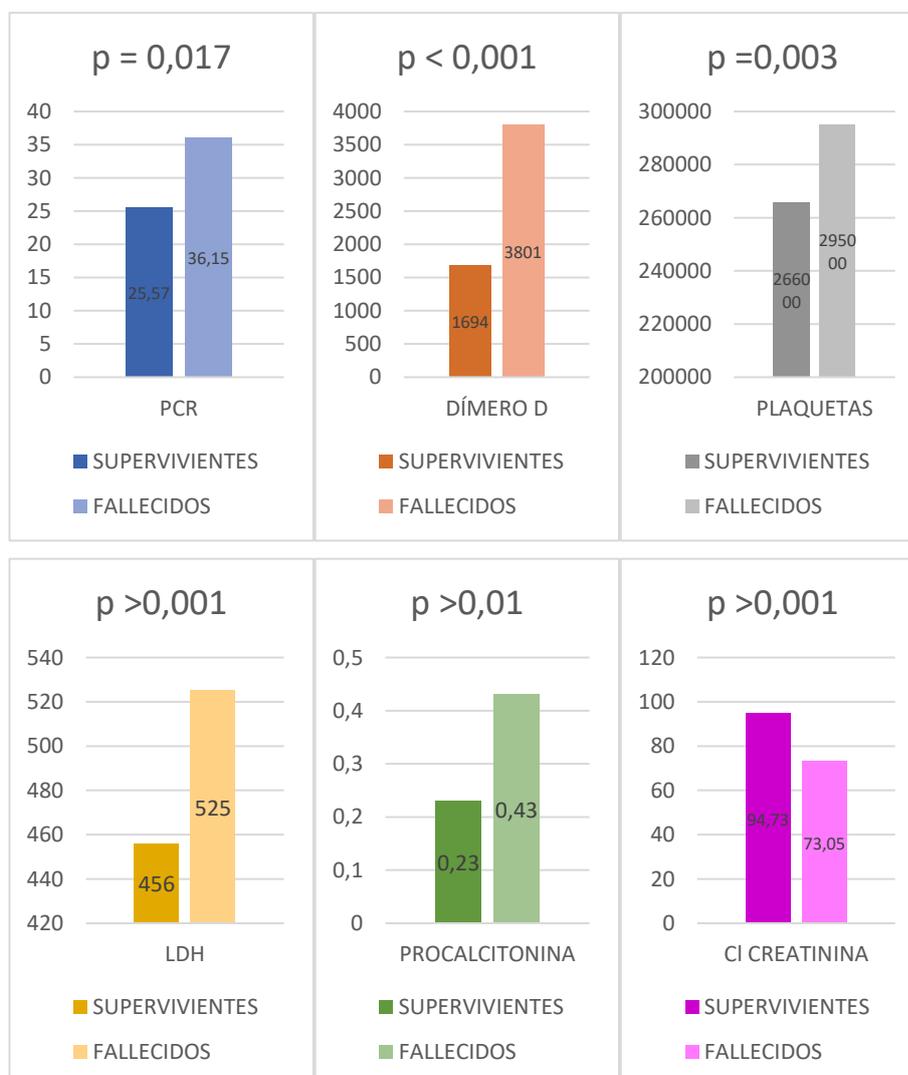
significativas entre las dos cohortes (29,45 grupo profilaxis vs. 66,67 grupo tratamiento;  $p < 0,001$ ) (**Figura 6**).

**Figura 6. Diferencias en los reactantes de fase aguda entre cohortes.** Ambas cohortes tuvieron cifras de reactantes de fase aguda similares, salvo en el caso de la PCR. Figura 6.1. La cohorte tratamiento tuvo cifras estadísticamente superiores de PCR. Figura 6.2. Las cifras de dímero-D fueron similares entre cohortes. Figura 6.3. Las cifras de plaquetas fueron similares entre cohortes. Figura 6.4. Las cifras de LDH fueron similares entre cohortes. Figura 6.5. Las cifras de procalcitonina fueron similares entre cohortes. Figura 6.6. Las cifras de aclaramiento de creatinina fueron similares entre cohortes.



Tras comparar las cifras de estos marcadores en los pacientes que sobrevivieron frente a los que fallecieron, se observó una diferencia estadísticamente significativa. Aquellos con un pronóstico favorable tuvieron cifras inferiores de PCR, dímero D, cifra de plaquetas, LDH y procalcitonina, y cifras superiores de aclaramiento de creatinina (**Figura 7**).

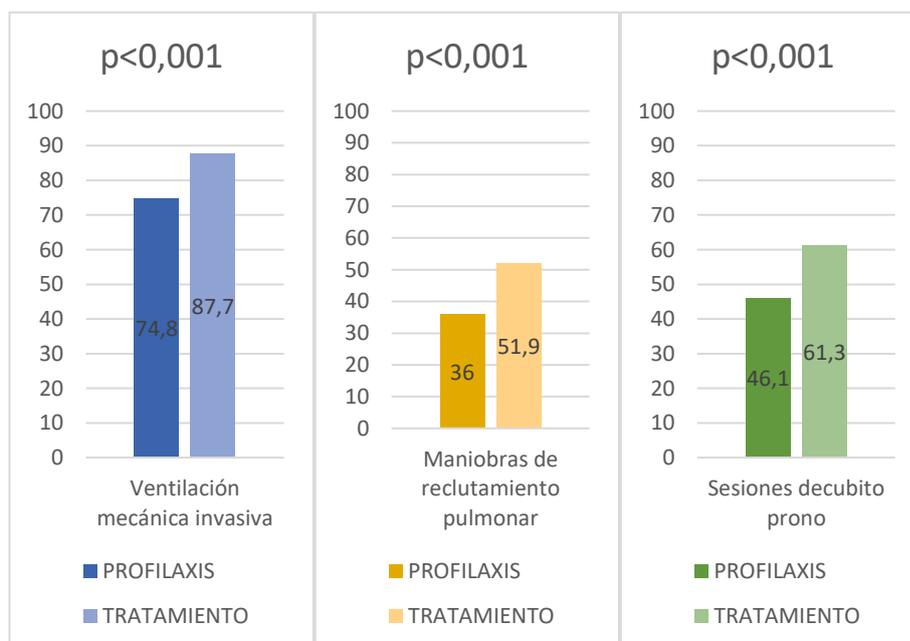
**Figura 7. Reactantes de fase aguda como predictores de supervivencia.** La elevación de los marcadores de fase aguda se asocia a peores tasas de supervivencia. Los pacientes que fallecieron tenían cifras superiores de PCR (Figura 7.1.), dímero D (Figura 7.2.), plaquetas (Figura 7.3.), LDH (Figura 7.4.) y procalcitonina (Figura 7.5.), y peor aclaramiento de creatinina (Figura 7.6.).



#### 4.3.2. Medidas de soporte precisadas durante el ingreso en la Reanimación

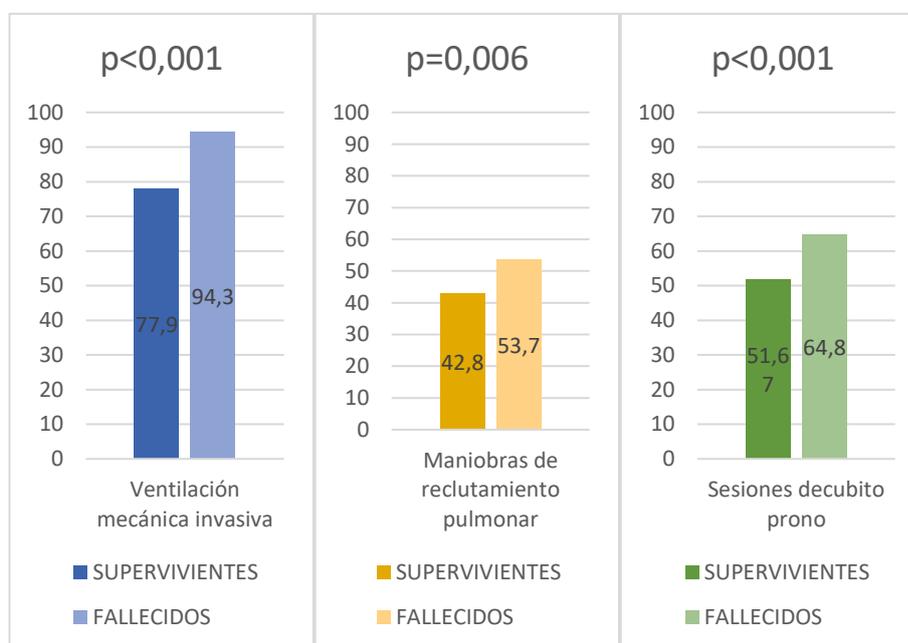
Todos los pacientes ingresaron en la Reanimación por presentar SDRA con necesidad de medidas de soporte ventilatorio. Sin embargo, la distribución de los pacientes en los distintos escalones terapéuticos según las cifras de HBPM no fue homogénea. Los pacientes de la cohorte de tratamiento precisaron, en mayor medida, ventilación mecánica invasiva (87,7% vs. 74,8%;  $p < 0,001$ ). Comparando las medidas de soporte respiratorio avanzado, los pacientes con dosis altas de HBPM necesitaron, de igual manera, más frecuentemente maniobras de reclutamiento pulmonar (51,9% vs. 36%;  $p < 0,001$ ) y sesiones en decúbito prono (61,3% vs. 46,1%;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas entre cohortes en lo respectivo a necesidad de extracción de CO<sub>2</sub> (5% vs. 8%;  $p = 0,742$ ) y terapia sustitutiva renal (8,1% vs. 10,2%;  $p = 0,0559$ ) (Figura 8).

**Figura 8. Diferencias en las medidas de soporte pulmonar según la cohorte del estudio.** Los pacientes de la cohorte tratamiento precisaron en mayor medida, ventilación mecánica invasiva (Figura 8.1.), maniobras de reclutamiento pulmonar (Figura 8.2.) y sesiones en decúbito prono (Figura 8.3.).



La necesidad de estas maniobras de soporte pulmonar avanzado se asoció con mayor tasa de mortalidad con diferencias estadísticamente significativas. Esto refleja que la pauta más agresiva de tromboprofilaxis con dosis elevadas de HBPM se asoció a un deterioro mayor de la función pulmonar (**Figura 9**).

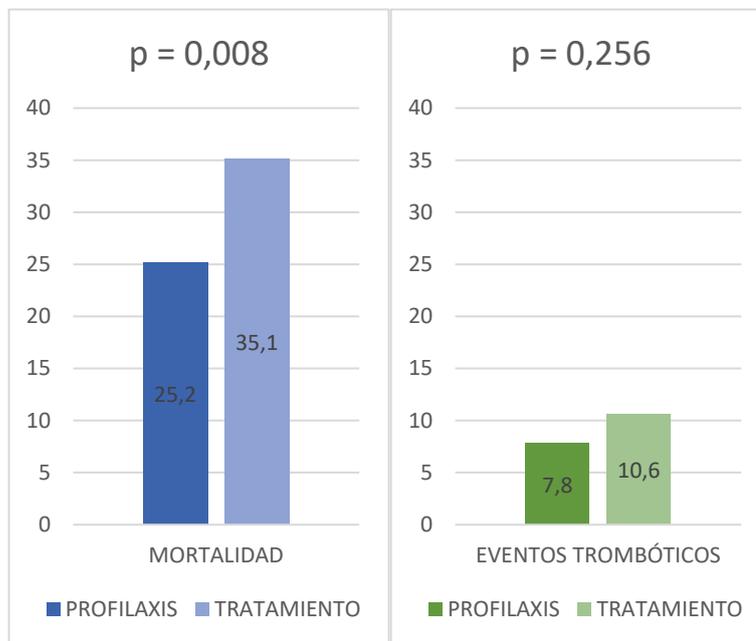
**Figura 9. Diferencias en el porcentaje pacientes que precisaron medidas de soporte pulmonar avanzado según el desenlace.** Entre los pacientes que fallecieron, un porcentaje superior había precisado ventilación mecánica invasiva (Figura 9.1.), maniobras de reclutamiento pulmonar (Figura 9.2.) y sesiones de decúbito prono (Figura 9.3.), frente a los pacientes que sobrevivieron.



#### 4.3.3. Eventos clínicos

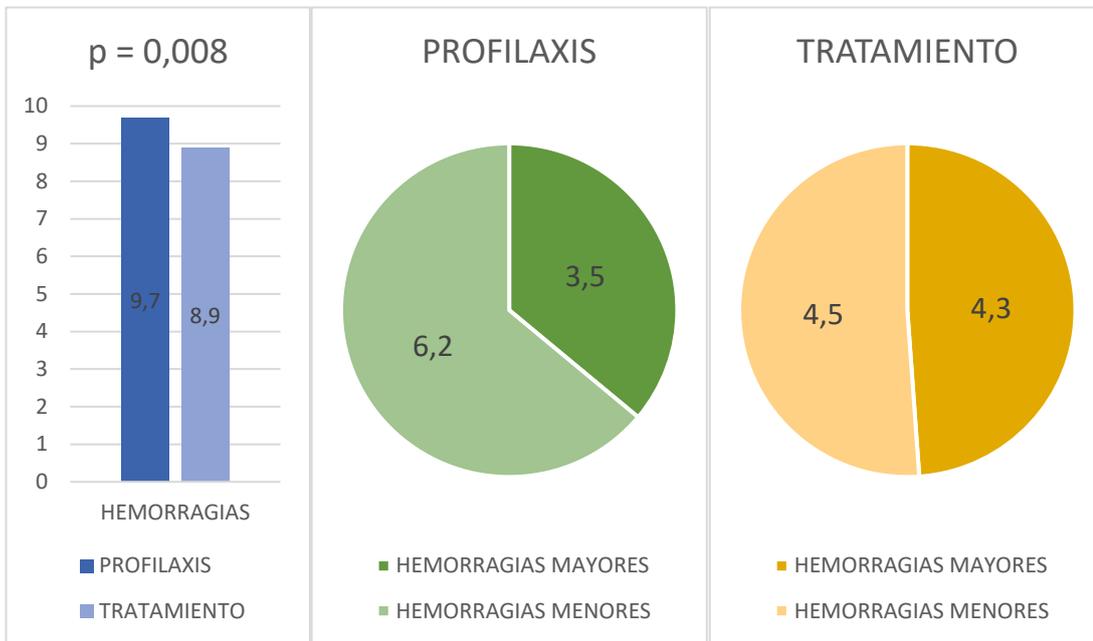
Al analizar los eventos clínicos, la mortalidad fue significativamente inferior en la cohorte que recibió dosis profilácticas de HBPM frente a los que recibieron dosis terapéuticas (25,2% vs. 35,1%; p = 0,008). Además, pese a que la diferencia no fue significativa, la tasa de eventos trombóticos fue también menor en el grupo con dosis inferiores (7,8% vs. 10,6%; p = 0,265) (**Figura 10**).

**Figura 10. Efecto de la dosis de HBPM en la mortalidad y aparición de eventos trombóticos en los pacientes con SDRA por COVID-19.** Los pacientes que recibieron dosis elevadas de HBPM tuvieron mayor tasa de mortalidad (Figura 10.1.) y de eventos trombóticos (Figura 10.2.) frente a aquellos que recibieron dosis profilácticas.



Por otro lado, al estudiar los efectos adversos del tratamiento con HBPM, se descubrió que la tasa de hemorragias fue similar entre ambos grupos (9,7% vs 8,9%;  $p=0,819$ ). Sin embargo, al desgranar las hemorragias según la gravedad, se observó que el grupo profilaxis sufrió mayor número de hemorragias leves, mientras que en la cohorte tratamiento hubo mayor porcentaje de hemorragias mayores (**Figura 11**).

**Figura 11. Efecto de la dosis de HBPM en la aparición de hemorragias y en su gravedad.** La tasa de hemorragias fue ligeramente superior en la cohorte profilaxis (Figura 11.1.). En la cohorte profilaxis predominaron las hemorragias leves (Figura 11.2.), mientras que en la cohorte tratamiento hubo menos diferencia entre la tasa de hemorragias graves y leves (Figura 11.3.).



## 5. DISCUSIÓN

El presente trabajo buscaba dilucidar si existen diferencias en el pronóstico de los pacientes críticos con SDRA por COVID-19 según la dosis de HBPM, para tratar de establecer que pauta es más eficaz y segura. Para ello, se estudió a más de 100 pacientes ingresados en la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario Cruces durante un período de 5 meses.

Durante la primera ola de la COVID-19, la evidencia sobre la coagulopatía de los pacientes críticos con COVID-19 era muy escasa. Rápidamente se contrastó que existía una tendencia hacia la formación de trombos que no se observaba en otras patologías, lo que llevó a plantear un aumento de las dosis de HBPM. Sin embargo, los estudios publicados mostraban datos contradictorios sobre qué dosis de HBPM era más eficaz y segura. Todo ello provocó que la decisión sobre qué dosis de HBPM administrar a cada paciente en la Reanimación en el período del estudio se basase en el criterio de los clínicos y en los datos de los estudios que se fueron publicando. La consecuencia fue una reducción en las diferencias entre los pacientes que recibieron dosis terapéuticas o profilácticas de HBPM. Esto se ve reflejado en la homogeneidad existente respecto a las puntuaciones en las escalas pronósticas SOFA y APACHE II, el estado clínico al ingreso y los parámetros analíticos de los pacientes de una u otra cohorte.

Las escalas SOFA y APACHE II son las dos escalas pronósticas más validadas para evaluar el pronóstico de los pacientes en una UCI. Se trata de dos escalas que otorgan puntos en función de distintos marcadores de fallo multiorgánico. Así pues, puntuaciones superiores implican peor estado clínico y peor pronóstico. En el caso de la escala SOFA, el aumento de solamente dos puntos en esta escala se correlaciona con un aumento del 20% de la mortalidad intrahospitalaria (32,33). Este hecho se ve reflejado en el estudio, ya que los pacientes que finalmente fallecieron tuvieron puntuaciones en estas escalas significativamente superiores a las de los pacientes que sobrevivieron.

Por otro lado, la edad, el sexo o los parámetros de inflamación como la elevación de los dímeros D, PCR e IL-6, y el descenso de linfocitos, son marcadores de supervivencia en los pacientes críticos con COVID-19, tal y como ha quedado

plasmado en diversas publicaciones (7,8,15,16,19). Los resultados del estudio muestran conclusiones en el mismo sentido, mostrando peor supervivencia en aquellos pacientes más ancianos y en los que mostraron un estado más inflamatorio. Sin embargo, contrariamente a la evidencia publicada, la mortalidad fue mayor en las mujeres que en los hombres. La diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa, pese a lo cual, conviene estudiar si el sexo por sí mismo es un factor de riesgo en la COVID-19, o si lo es por el hecho de que los varones asocian mayor patología cardiovascular que las mujeres.

Así pues, la homogeneidad en cuanto a las escalas pronósticas, características demográficas y los parámetros de laboratorio (a excepción de la PCR) entre las cohortes del estudio se puede interpretar como un dato indirecto de que los pacientes de ambas cohortes presentaban un pronóstico similar independientemente de la dosis de HBPM que se administró durante su estancia en la Reanimación.

### **5.1. PAPEL DE LA DOSIS DE HBPM EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES COVID-19 CRÍTICOS**

Desde que se constató que la COVID-19 aumentaba el riesgo de trombosis en los pacientes, las principales guías europeas y americanas recomendaron la profilaxis con HBPM a todos los pacientes ingresados (5,6,29,34). Sin embargo, la aparición de eventos trombóticos pese a una correcta anticoagulación con dosis profilácticas de HBPM ha llevado a aumentar empíricamente las dosis de HBPM a fin de evitar estos sucesos. Ello ha llevado a la publicación de multitud de artículos que muestran discrepancias sobre qué dosis de HBPM es más ventajosa en los pacientes críticos con COVID-19.

En este estudio se ha observado que el uso de dosis elevadas de HBPM no se asocia con una mejoría en la supervivencia, sino que, además, empeora el pronóstico de los pacientes significativamente. Al utilizar dosis profilácticas había una reducción relativa del riesgo de fallecer del 28% (mortalidad 25,2% en el grupo profilaxis vs. 35,1% en el grupo tratamiento).

Este hecho se constata en la reducción de las medidas de soporte que precisaron los pacientes de la cohorte profilaxis durante su ingreso en la Reanimación: al evolucionar

de manera más favorable, los pacientes con dosis profilácticas precisaron en menor proporción ventilación mecánica invasiva (74,8% en el grupo profilaxis vs. 87,7% en el grupo tratamiento), maniobras de reclutamiento pulmonar (36% en el grupo profilaxis vs. 51,9% en el grupo tratamiento) o sesiones de decúbito prono (46,1% en el grupo profilaxis vs. 61,3% en el grupo tratamiento). Estas medidas se realizan en pacientes con una insuficiencia respiratoria grave y refractaria a tratamientos convencionales, y, pese a ser efectivas para mejorar la función respiratoria, se asocian con un peor pronóstico.

Los últimos artículos publicados muestran resultado en la misma línea. Tres ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos en los que se comparaban la influencia de dosis terapéuticas frente a las dosis profilácticas habituales en términos de días libres de soporte orgánico y supervivencia, tuvieron que ser suspendidos por diferencias significativas entre las dos ramas del estudio. La rama que recibía dosis terapéuticas mostró en el análisis preliminar de los datos un peor pronóstico. Hasta el momento de detención de los estudios, se analizaron los datos de más de 1000 pacientes, mostrando que el aumento de la dosis de HBPM resultaba en una disminución de los días libres de soporte orgánico. Además, la probabilidad de inferioridad de las dosis terapéuticas de HBPM analizando la mortalidad de esta pauta frente a la anticoagulación estándar era superior al 95% (35).

De igual manera, en un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado con 257 pacientes de distintas gravedades ingresados por SDRA por COVID-19 publicado por Spyropoulos et al., se analizó el riesgo de fallecer según la administración de dosis profilácticas, intermedias o terapéuticas de HBPM. Se observó una reducción del riesgo de muerte al emplear dosis intermedias o terapéuticas de HBPM en los pacientes ingresados en la planta convencional. Sin embargo, al analizar los datos de los pacientes críticos, se observó que las tasas eran similares independientemente de la profilaxis administrada (26).

Recientemente, Sholzberg et al. han publicado un metaanálisis de ensayos clínicos en el que han incluido casi 1200 pacientes ingresados en UCI y casi 3000 pacientes ingresados en plantas de hospitalización. El efecto de las dosis terapéuticas de HBPM se demostró beneficioso en los pacientes ingresados en las plantas de hospitalización,

disminuyendo el riesgo de fallecer, precisar ventilación mecánica invasiva o de padecer un evento trombótico. Sin embargo, en los pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos, el riesgo de fallecer o de presentar eventos trombóticos no fue inferior con dosis terapéuticas. Pese a desconocerse la causa de esta diferencia, se ha planteado la hipótesis de que los pacientes críticos no se benefician de las dosis elevadas de HBPM debido a que, en ellos, ya se ha establecido una tormenta proinflamatoria y procoagulante que no se puede revertir con la HBPM (36).

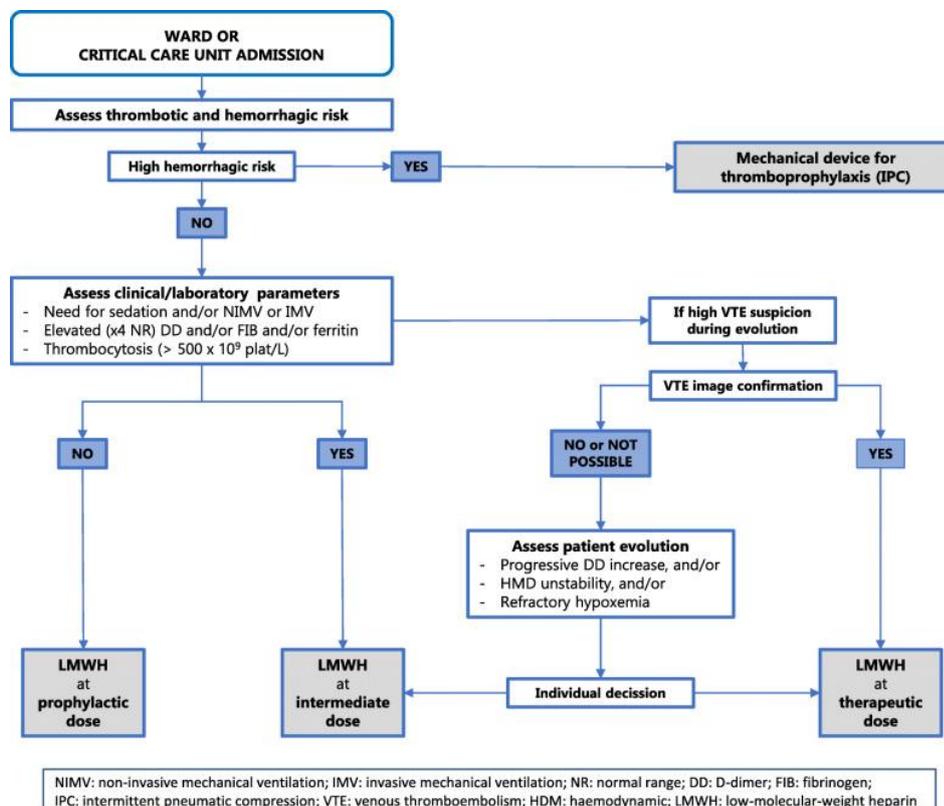
A fin de evitar sesgos, se excluyeron del estudio a los pacientes que recibieron dosis intermedias de HBPM (100-150 UI/kg/día). Sin embargo, esta dosis tampoco ha demostrado ser superior a la dosis profiláctica estándar. Tanto un estudio clínico aleatorizado como un estudio retrospectivo en los que se comparó estas dos pautas de HBPM en pacientes críticos mostró que las dosis intermedias no disminuyen la mortalidad de los pacientes por COVID-19 (37,38). Al estudiar los datos por subgrupos, llamó la atención de que en los varones (principal subgrupo de pacientes que ingresa en las unidades de críticos por COVID-19 severo) las diferencias de supervivencia eran estadísticamente significativas a favor de las dosis profilácticas sin poder encontrar una causa clara. (37)

Pese a todo, el consenso no es universal, encontrándose estudios a favor de aumentar las dosis de HBPM. Paranjpe et al. llevaron a cabo un estudio observacional con más de 2000 pacientes de Nueva York. Este estudio concluyó que las dosis terapéuticas de HBPM reducían significativamente el riesgo de fallecer en los pacientes con ventilación mecánica por COVID-19. Sin embargo, las dosis terapéuticas aumentaban significativamente el riesgo de progresión de la infección y de precisar ventilación mecánica (28).

En otro estudio retrospectivo llevado a cabo en dos UCI suecas por Jonmarker et al., se analizó a 152 pacientes críticos en tres cohortes según la dosis de HBPM: profiláctica, intermedia y terapéutica. Se observó que la mortalidad a los siete días del ingreso en la UCI era similar entre las cohortes. Sin embargo, a partir de la semana de estancia, la proporción de pacientes que fallecieron aumentó en la cohorte de profilaxis, resultando en un aumento del riesgo de fallecer a los 28 días del ingreso en UCI superior a las otras dos cohortes (22).

Es por ello que se está acuñando el concepto de “*enhanced thromboprophylaxis*” (tromboprofilaxis mejorada). Se trata de estratificar a los pacientes según su riesgo trombótico, y aumentar la dosis de HBPM en aquellos pacientes con mayor riesgo trombótico. Así pues, se están desarrollando protocolos en los que la anticoagulación de los pacientes críticos por COVID-19 se realiza con dosis profilácticas de HBPM y se lleva a cabo un seguimiento del riesgo trombótico. En los pacientes con un riesgo trombótico elevado (trombocitosis  $> 500 \times 10^3/\text{ml}$ ; dímeros D, fibrinógeno o ferritina 4 veces por encima del valor superior de la normalidad, o necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva), se pautan dosis intermedias de HBPM (**Figura 11**). (31)

**Figura 11. Protocolo de “*enhanced thromboprophylaxis*” en pacientes críticos con COVID-19.** En aquellos pacientes críticos sin alto riesgo de sangrado, se plantea evaluar el riesgo de trombosis según las cifras de plaquetas, dímeros D, fibrina y ferritina, y según la necesidad de ventilación mecánica invasiva para decidir qué pauta de HBPM administrar para la tromboprofilaxis.



La evidencia de esta tromboprofilaxis individualizada es escasa. Sin embargo, Lavinio et al. demostraron en un estudio observacional en 28 UCI europeas que la introducción de este tipo de tromboprofilaxis se asociaba a una mejoría de la supervivencia independientemente de factores de confusión como la edad, sexo o IMC. (39)

## **5.2. PERFIL DE SEGURIDAD DE LAS DOSIS TERAPÉUTICAS Y PROFILÁCTICAS DE HBPM**

De acuerdo a las características farmacológicas de la HBPM, cabría esperar que la tromboprofilaxis con dosis anticoagulantes de HBPM resultara en una menor tasa de eventos trombóticos. Paradójicamente, el presente estudio ha mostrado una disminución de los eventos trombóticos en los pacientes que recibieron dosis profilácticas de HBPM frente a las dosis terapéuticas. Pese a que no es una diferencia significativa, la reducción relativa de riesgo fue de 26,4% en el grupo de profilaxis.

La COVID-19 es una enfermedad predominantemente inflamatoria y protrombótica. La afectación severa por SARS-CoV-2 resulta en la activación del endotelio, una cascada de citocinas, la activación del complemento y, finalmente, la activación multifactorial de la coagulación. Además, el propio virus tiene proteínas que son intrínsecamente procoagulantes (proteasa Mpro) y que perpetúan el estado protrombótico. En este contexto, la HBPM tiene un papel antitrombótico al aumentar la actividad de la antitrombina, pero también tiene un papel antiinflamatorio, al bloquear ciertas citocinas e interferir en la replicación del virus (5,18,24–26).

Es por ello que, desde los primeros meses de la pandemia, se constató que la administración de HBPM a los pacientes ingresados por COVID-19 mejoraba enormemente el pronóstico. Esto hizo que todas las guías nacionales e internacionales lo incluyeran en sus protocolos. Sin embargo, en los pacientes críticos, el estado proinflamatorio y procoagulante es de tal magnitud que los cambios en las dosis de HBPM no se reflejan en la disminución de la probabilidad de presentar una trombosis (5,6,29,34,40).

Si bien es cierto que la tromboprofilaxis con HBPM mejora el pronóstico y reduce la incidencia de trombosis (41), con las dosis profilácticas se llega a un umbral de eventos trombóticos a partir del cual el aumento de las dosis de HBPM no resulta en una

disminución de las trombosis. La explicación a este fenómeno no está clara, y se han planteado diversas hipótesis. Una de las más importantes estipula que en los pacientes críticos, en el momento que se inicia la trombopprofilaxis ya es demasiado tarde porque existe un estado procoagulante que no es posible revertir mediante la HBPM. (36) Así pues, una posible línea de investigación es plantear aumentar la dosis de HBPM en los pacientes ingresados en la planta de hospitalización que están precisando oxigenoterapia cada vez más intensiva a fin de mejorar su pronóstico en caso de precisar ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

En este estudio, las tasas de trombosis se situaron alrededor del 10% (7,8% en el grupo trombopprofilaxis vs. 10,6% en el grupo tratamiento) en ambos grupos. Se trata por tanto de una tasa similar a la registrada en otros estudios retrospectivos, tal y como muestra el metaanálisis de Jiménez et al. En él, se observó que la tasa de trombosis en los estudios de este tipo se sitúa en el 12,4%, frente al 25,5% en los estudios prospectivos. El diseño retrospectivo hace que solamente se contabilicen aquellos eventos que hay tenido una repercusión clínica y han quedado plasmados en la historia clínica (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, embolismo arterial, accidente isquémico transitorio, el accidente cerebrovascular isquémico, y síndrome coronario agudo), por lo que eventos subclínicos sin repercusión en la evolución de los pacientes pueden pasar desapercibidos (42).

Más aún, cuando se realiza un cribado mediante ecografía-Doppler a los pacientes críticos, la incidencia de trombosis aumenta exponencialmente. Llitjos et al. publicaron un estudio en el que se realizó un cribado mediante ecografía-Doppler venosa a los pacientes con COVID-19 graves ingresados en dos UCI francesas. En él, observaron una tasa de trombosis 69% pese a que todos los pacientes estaban con trombopprofilaxis (43). Esta tasa tan elevada remarca, por tanto, la gran actividad protrombótica que tiene la enfermedad pese a que no siempre se refleje en la clínica. Dado que el método de recogida de los datos relativos a las trombosis fue mediante la clínica y con los mismos procedimientos en las dos cohortes de nuestro estudio, es de asumible que la diferencia entre las tasas de trombosis de nuestro estudio y el de Llitjos son debidas a que no se realizó un cribado mediante ecografía-Doppler.

### **5.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

El estudio presenta algunas limitaciones. Los datos de los pacientes provienen de la primera ola, entre marzo y agosto de 2020, cuando la evidencia publicada sobre el manejo de la COVID-19 era limitada y se actualizaba a un ritmo frenético. Esto provocó que el manejo de los pacientes cambiara frecuentemente y que la tasa de supervivencia fuera inferior a la actual. Además, la alta carga de trabajo que había pudo repercutir en la toma de decisiones.

Por otro lado, el diseño retrospectivo y observacional tiene por sí mismo ciertas debilidades. En primer lugar, se han tenido que excluir ciertos pacientes por falta de datos o por situarse en pautas de HBPM intermedias. Además, los pacientes no se aleatorizaron, sino que la decisión de qué dosis de HBPM administrar a cada paciente se basó en el juicio clínico de los médicos responsables. Por último, los eventos clínicos de interés se extrajeron de la historia clínica, por lo que eventos subclínicos pudieron pasar desapercibidos.

### **5.4. CONCLUSIONES**

Las dosis profilácticas de HBPM (<100 UI/Kg/día) se asocian a una tasa de mortalidad significativamente inferior en los pacientes con SDRA por COVID-19 que precisan ingreso en una unidad de cuidados intensivos. De igual manera, las dosis profilácticas se asocian a una mejor evolución clínica, con menor necesidad de medidas de soporte orgánico y a una tasa de eventos trombóticos menor que las dosis terapéuticas.

A falta de más estudios que muestren más datos al respecto, se puede concluir que las dosis profilácticas de HBPM son recomendables para la tromboprofilaxis de los pacientes críticos con COVID-19 al tener un perfil de seguridad y eficacia superior a las dosis terapéuticas. Por todo ello, se debe reservar el uso de dosis terapéuticas para aquellos pacientes en los que se diagnostique o sospeche un evento trombótico.

## 6. REFERENCIAS:

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. 2022. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. noviembre de 2020;85:104502.
3. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. mayo de 2021;21(2):167-79.
4. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 25 de agosto de 2020;324(8):782-93.
5. Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost*. diciembre de 2020;120(12):1597-628.
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health; Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
7. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. diciembre de 2020;23(5):1416-24.
8. Mughal MS, Kaur IP, Jaffery AR, Dalmacion DL, Wang C, Koyoda S, et al. COVID-19 patients in a tertiary US hospital: Assessment of clinical course and predictors of the disease severity. *Respir Med*. octubre de 2020;172:106130.

9. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. julio de 2020;146(1):110-8.
10. Guo L, Shi Z, Zhang Y, Wang C, Do Vale Moreira NC, Zuo H, et al. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. agosto de 2020;166:108346.
11. Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E, Burgui C, Castilla J, et al. Independent Role of Severe Obesity as a Risk Factor for COVID-19 Hospitalization: A Spanish Population-Based Cohort Study. *Obes Silver Spring Md*. enero de 2021;29(1):29-37.
12. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. febrero de 2021;76(2):428-55.
13. Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep*. 20 de junio de 2018;8(1):9418.
14. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res*. julio de 2020;48(7):300060520939746.
15. 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 JTH*. abril de 2020;18(4):844-7.
16. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 23 de julio de 2020;136(4):489-500.
17. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. enero de 2021;31(1):1-10.
18. Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 8 de junio de 2004;109(22):2698-704.

19. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 27 de marzo de 2020;5(1):33.
20. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol.* agosto de 2020;97(8):772-6.
21. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 25 de septiembre de 2020;
22. Jonmarker S, Hollenberg J, Dahlberg M, Stackelberg O, Litorell J, Everhov ÅH, et al. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care Lond Engl.* 23 de noviembre de 2020;24(1):653.
23. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med.* julio de 2020;134(4):1275-84.
24. Yang H, Xie W, Xue X, Yang K, Ma J, Liang W, et al. Design of wide-spectrum inhibitors targeting coronavirus main proteases. *PLoS Biol.* octubre de 2005;3(10):e324.
25. Arslan Y, Yilmaz G, Dogan D, Hasirci M, Cetindogan H, Ocal N, et al. The effectiveness of early anticoagulant treatment in Covid-19 patients. *Phlebology.* junio de 2021;36(5):384-91.
26. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1 de diciembre de 2021;181(12):1612-20.
27. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* julio de 2020;191:148-50.

28. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, 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*. 7 de julio de 2020;76(1):122-4.
29. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 9 de febrero de 2021;5(3):872-88.
30. Stessel B, Vanvuchelen C, Bruckers L, Geebelen L, Callebaut I, Vandenbrande J, et al. Impact of implementation of an individualised thromboprophylaxis protocol in critically ill ICU patients with COVID-19: A longitudinal controlled before-after study. *Thromb Res*. octubre de 2020;194:209-15.
31. Ferrandis R, Llau JV, Quintana M, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, et al. COVID-19: opening a new paradigm in thromboprophylaxis for critically ill patients? *Crit Care Lond Engl*. 11 de junio de 2020;24(1):332.
32. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 17 de enero de 2017;317(3):290-300.
33. Vandenbrande J, Verbrugge L, Bruckers L, Geebelen L, Geerts E, Callebaut I, et al. Validation of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and IV Score in COVID-19 Patients. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:5443083.
34. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. septiembre de 2020;158(3):1143-63.
35. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 26 de agosto de 2021;385(9):777-89.

36. Sholzberg M, da Costa BR, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Baumann Kreuziger L, et al. Randomized trials of therapeutic heparin for COVID-19: A meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* diciembre de 2021;5(8):e12638.
37. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Rezaeifar P, et al. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost.* enero de 2022;122(1):131-41.
38. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Rimsans J, Chen EC, Ghosh AJ, et al. Intermediate versus standard dose heparin prophylaxis in COVID-19 ICU patients: A propensity score-matched analysis. *Thromb Res.* julio de 2021;203:57-60.
39. Lavinio A, Ercole A, Battaglini D, Magnoni S, Badenes R, Taccone FS, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care Lond Engl.* 22 de abril de 2021;25(1):155.
40. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* julio de 2020;50(1):72-81.
41. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 20 de octubre de 2020;76(16):1815-26.
42. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* marzo de 2021;159(3):1182-96.
43. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost JTH.* julio de 2020;18(7):1743-6.