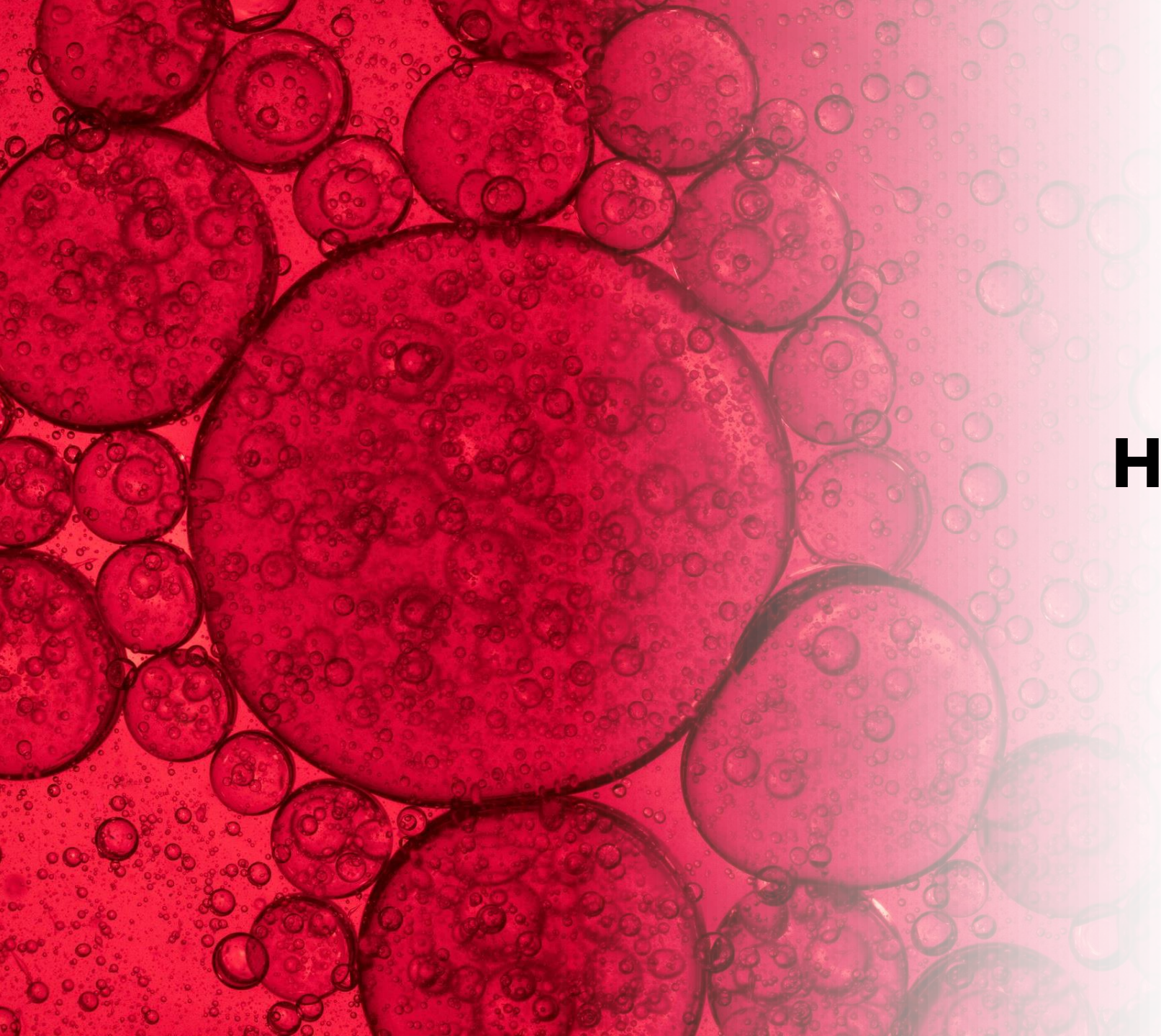


A microscopic view of numerous red blood cells, appearing as overlapping, translucent red discs with darker centers, filling the left side of the slide. A solid orange horizontal bar is positioned above the title.

Hipercoagulabilidad y COVID-19

Litzalee Camacho-Vega, BS, PharmD

Farmacéutica Clínica

Clínica de Anticoagulación

Sistema de Cuidado de Salud en el Caribe de la
Administración de Veteranos



Conflicto de intereses

- Ninguno que declarar.

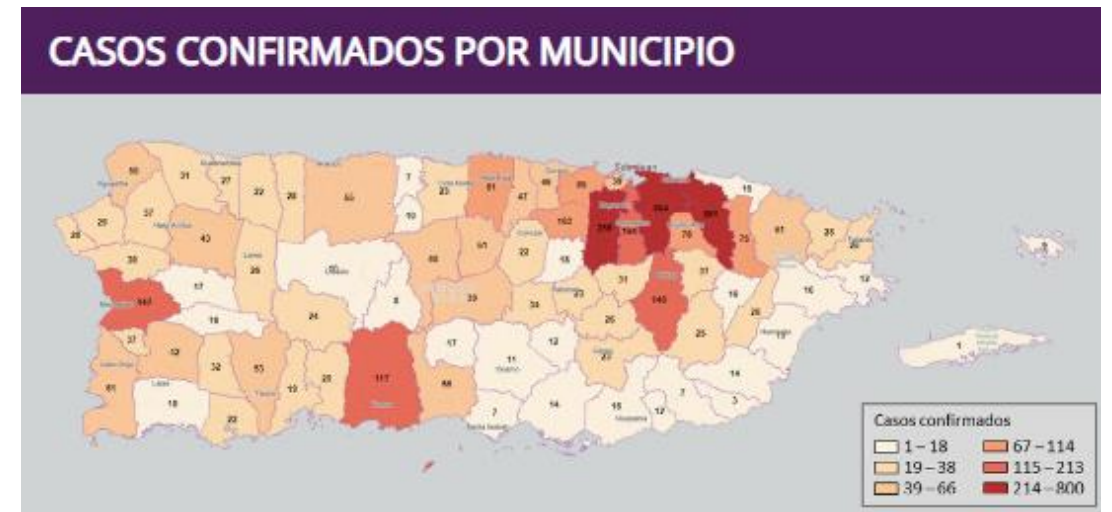
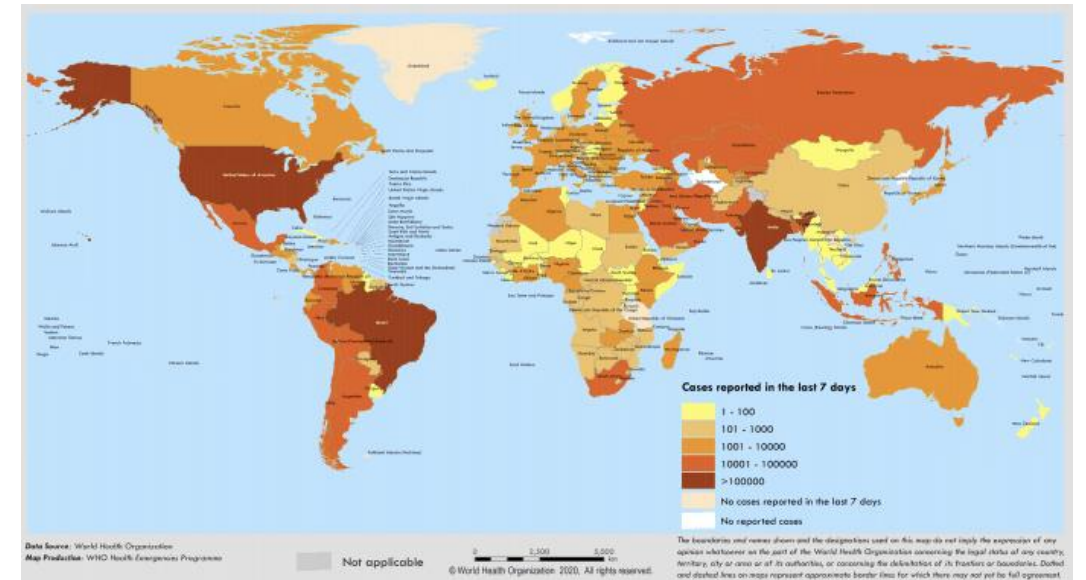


Objetivos

- Describir la patofisiología de COVID-19 y la relación entre infección viral y trombosis.
- Explicar funciones del endotelio vascular y su rol en la inestabilidad hemostática en COVID-19.
- Diferenciar entre Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y Coagulopatía Inducida por Sepsis (CIS).
- Resumir data que respalda y explica el estado hipercoagulable en COVID-19.
- Revisar guías clínicas y recomendaciones sobre prevención, manejo y seguimiento de eventos tromboembólicos.
- Distinguir diferencias en poblaciones especiales (ej. mujeres embarazadas, pacientes pediátricos).
- Identificar resistencia a heparina.
- Reconocer el rol del farmacéutico.

Actualización diaria de casos y estadísticas

- Organización Mundial de la Salud (OMS)
 - Reportes diarios
 - <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- John Hopkins University
 - <https://coronavirus.jhu.edu/data/new-cases>
- Departamento de Salud de Puerto Rico
 - Dashboard COVID-19
 - <http://www.salud.gov.pr/Pages/coronavirus.aspx>



Coronavirus

- Extensa familia de virus que puede afectar tanto animales como humanos.
 - Humanos → variación de enfermedades respiratorias
 - Resfriado común
 - Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS)
- COVID-19
 - Coronavirus novel que no había sido identificado hasta el brote identificado en Wuhan, China en el 2019.

COVID-19

- SARS-CoV-2
- Origen animal → transmisión humano-humano
- Cadena sencilla de RNA
- Capa de proteínas
- Efectos directos e indirectos de enfermedad viral:
 - Respiratorio
 - Cardiovascular
 - Hematológico
 - Trombótico

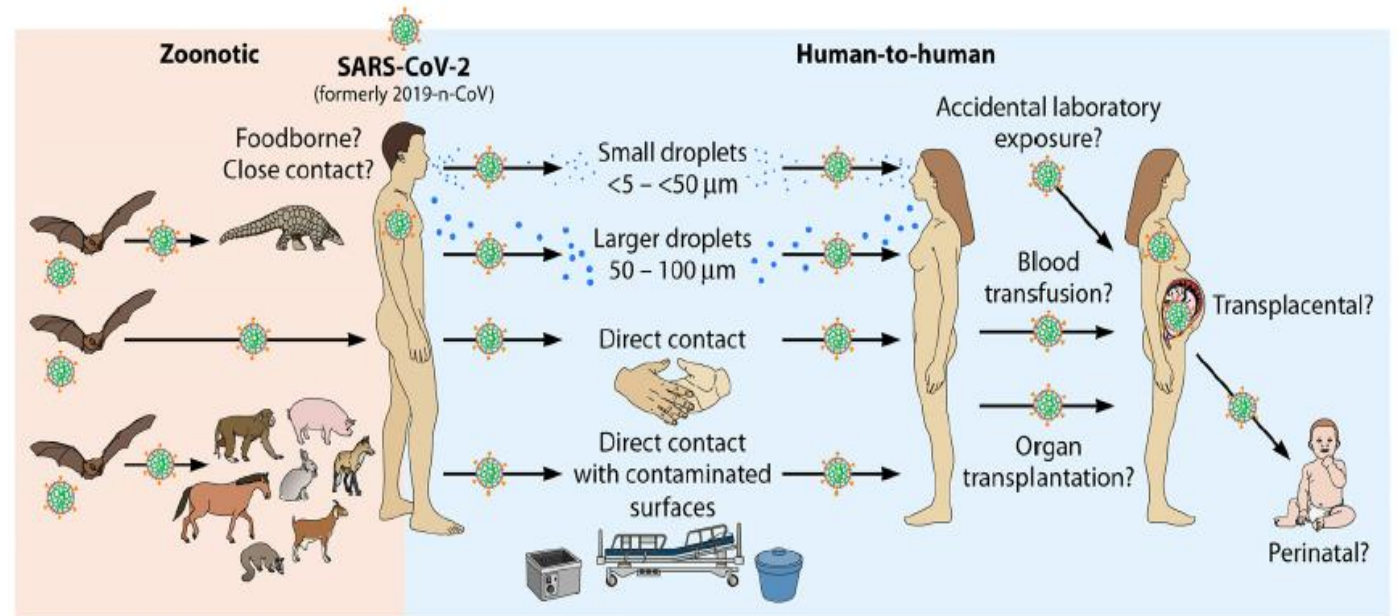
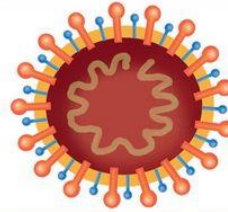


FIG 6 Potential transmission routes for SARS-CoV-2.

CENTRAL ILLUSTRATION: Postulated Mechanisms of Coagulopathy and Pathogenesis of Thrombosis in COVID-19

SARS-CoV-2



A Risk Factors

- Acute illness
- Bedridden, stasis
- Genetics
- Fever
- Diarrhea
- Sepsis
- Liver injury
- CKD
- COPD
- HF
- Malignancy

Inflammatory Response
Endothelial Dysfunction
Superimposed Infection

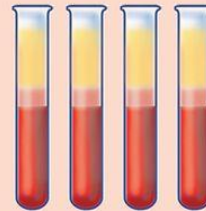


Lymphopenia

Inflammatory cytokines
↑IL-6, CRP

B Hemostatic Abnormalities

- Pulmonary microthrombi
- Intravascular coagulopathy
- Myocardial injury
- ↑Cardiac biomarkers



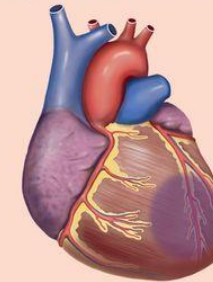
- ↑D-Dimer, FDPs, PT
- ↓Platelets

C Clinical Outcomes

Venous Thromboembolism



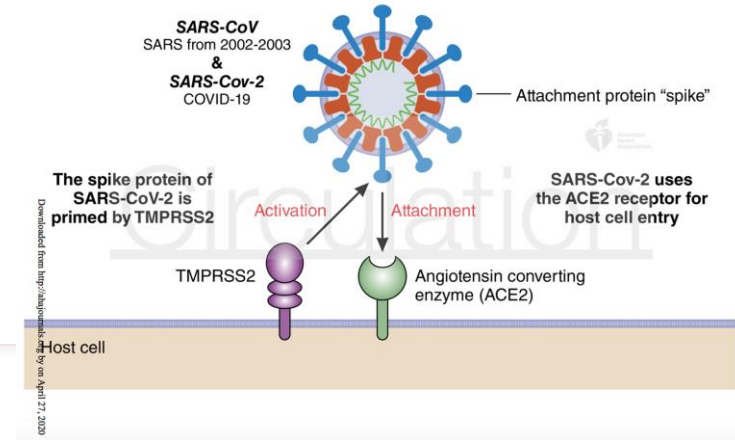
Myocardial Infarction



Disseminated Intravascular Coagulation



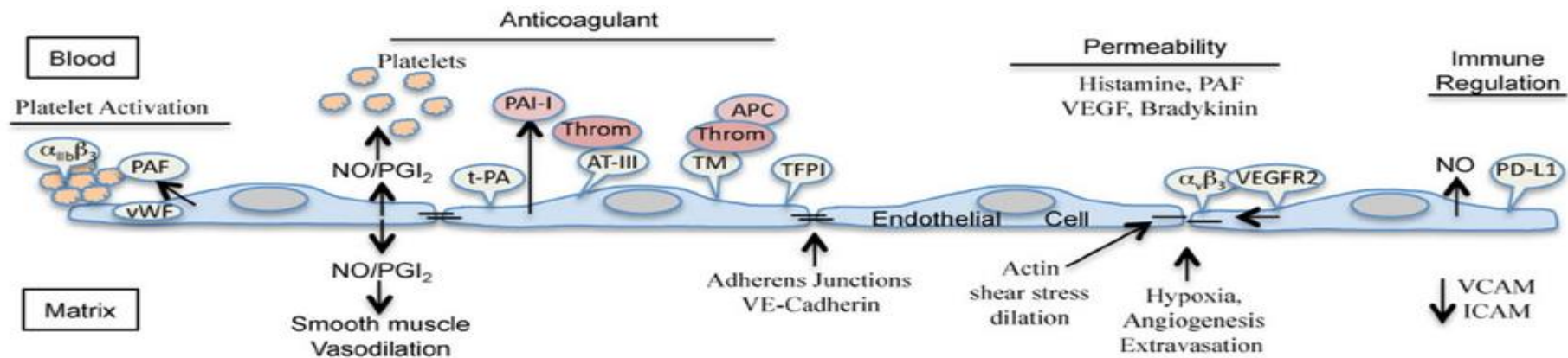
Patogénesis de COVID-19^{3,4,5}



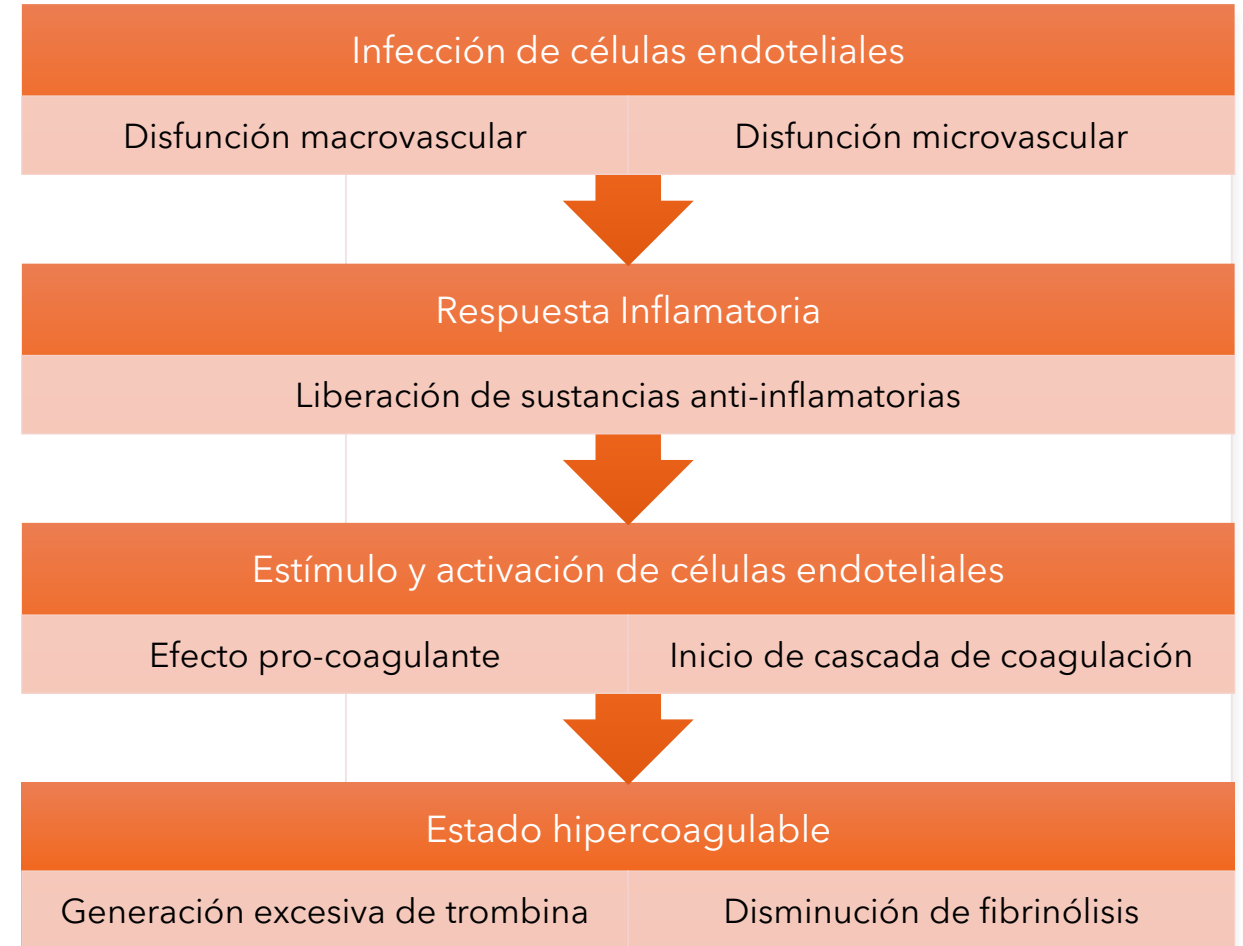
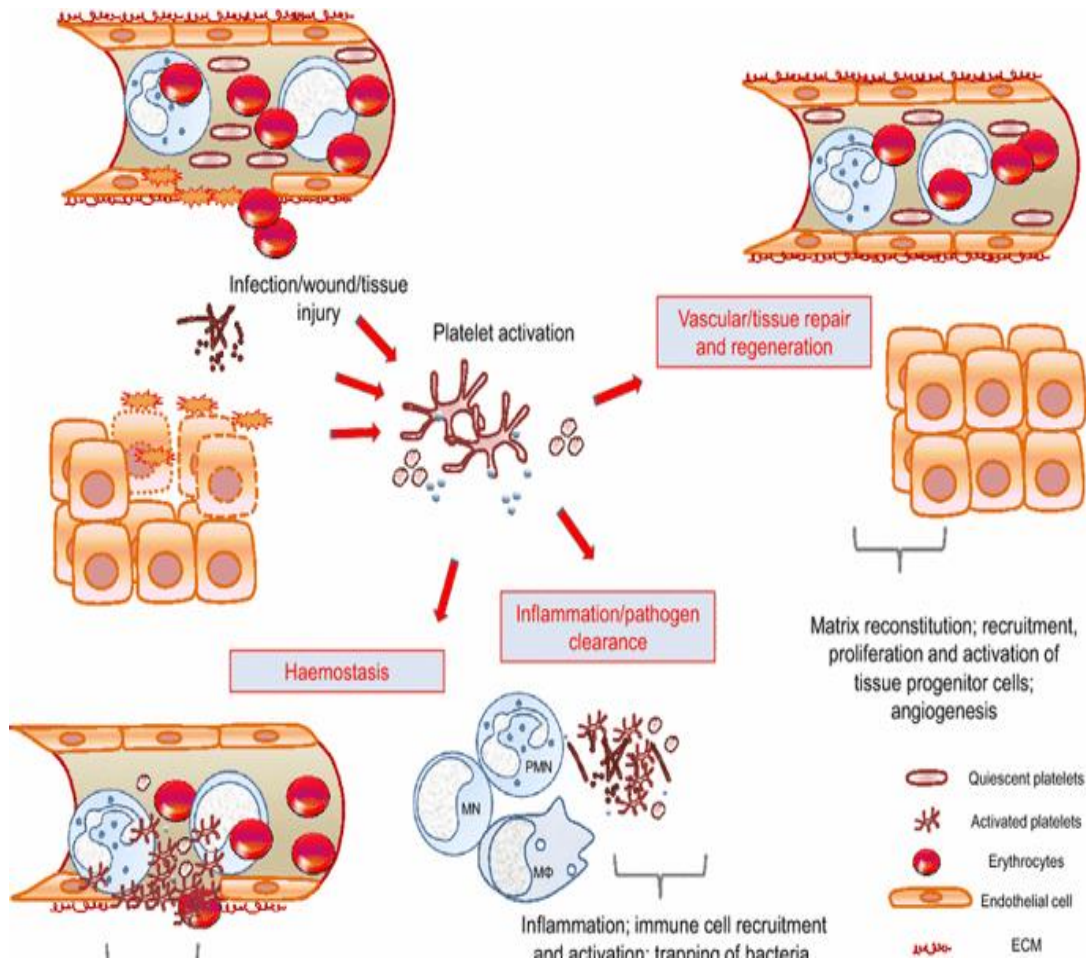
- Virus se enlaza a células epiteliales de la cavidad nasal y empieza su replicación.
- ACE2 es el mayor receptor de COVID-19 en el cuerpo humano. Estos receptores están altamente expresados en:
 - Células epiteliales alveolares
 - Nasofaringe (mucosa oral y nasal)
 - Músculo liso del tracto gastrointestinal (estómago, intestino delgado, colon)
 - Riñones
 - **Endotelio vascular** (incluyendo arterias y venas)

Funciones del endotelio vascular

- Regula flujo sanguíneo
- Mantiene homeostasis cardiovascular mediante procesos anticoagulantes o procoagulantes (dependiendo del estímulo)
- Rol clave en la respuesta inmune e inflamación respondiendo a estímulo externo como la llegada de patógenos.



Respuesta inflamatoria y formación de trombo



COVID-19 y Tromboembolismo (TE)

- Eventos tromboembólicos de 25 - 30% en pacientes positivos a COVID-19, particularmente en pacientes críticamente enfermos y/o en ventilación mecánica.
- Complicaciones trombóticas también incluyen derrame cerebral ("stroke"), isquemia aguda de una extremidad y síndrome coronario agudo.
- Efecto directo de COVID-19 o efectos indirectos de procesos infecciosos (hipoxia, alteración de hemostasis, entre otros).

Coagulación Intravascular Diseminada (CID)

- Síndrome adquirido caracterizado por activación intravascular de la cascada de coagulación (no localizado) que puede causar daño severo en la microvasculatura y como resultado disfunción/fallo de órganos.
- Mediado, en parte, por una respuesta inflamatoria sistémica.
- Estado inflamatorio severo secundario a COVID-19 y/o sepsis inducida por COVID-19.



D-dimer



PT



aPTT



plaquetas



fibrinógeno



ATIII

Coagulación Intravascular Diseminada (CID)





Table 1. Disseminated intravascular coagulation (DIC) International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) scoring criteria

1. In a patient with an underlying disorder that is associated with overt DIC, obtain results from the global coagulation tests (prothrombin time, platelet count, fibrinogen, and a fibrin-related marker).

2. Score the test results:

- Platelet count (≥ 100 : 0, < 100 : 1, < 50 : 2)
- Elevated levels of a fibrin-related marker, e.g., D-dimer, fibrin degradation products (no increase=0, moderate increase=2, strong increase=3)
- Prolonged prothrombin time (< 3 seconds: 0, ≥ 3 but < 6 seconds: 1, ≥ 6 seconds: 2)
- Fibrinogen level (≥ 1 g/L: 0, < 1 g/L: 1)

3. Calculate the score:

- ≥ 5 compatible with overt DIC: repeat scoring daily
- < 5 suggestive of nonovert DIC: repeat XYZ daily

Coagulación Intravascular Diseminada (CID)

• Laboratorios diagnósticos

- PLT
- Marcadores de fibrina
 - Productos degradación fibrina
 - D-dimer
- PT y aPTT
- Fibrinógeno

• **Importancia:** Identificación de CID en admisión a cuidado intensivo: disminuye mortalidad y aumenta resultados positivos a terapia anticoagulante

• **Reto:** Coagulopatía avanzada o CID evidente
→ progreso en la enfermedad que no se beneficia de terapia anticoagulante

ISTH: Coagulopatía Inducida por Sepsis (CIS)

(SIC, por sus siglas inglés)

- CIS: Coagulopatía y disfunción de órganos inducida por proceso infeccioso.
 - CIS precede a CID
- Identificar fase temprana de CID y pacientes que se pueden beneficiar de anticoagulantes.
 - Profilaxis con anticoagulantes
 - Particularmente en pacientes en cuidado intensivo

Criterio diferencial entre CID y SIC

Item	Score	ISTH overt DIC	SIC
		Range	Range
Platelet count ($\sim 10^9/L$)	2	<50	< 100
	1	≥ 50 , <100	≥ 100 , <150
FDP/D-dimer	3	Strong increase	—
	2	Moderate increase	—
Prothrombin time (PT ratio)	2	≥ 6 s	(>1.4)
	1	≥ 3 s, <6 s	(>1.2, ≤ 1.4)
Fibrinogen (g/mL)	1	<100	—
SOFA score	2	—	≥ 2
	1	—	1
Total score for DIC or SIC		≥ 5	≥ 4

ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; DIC, disseminated intravascular coagulation; SIC, sepsis-induced coagulopathy; SOFA, sequential organ failure assessment; SOFA score is the sum of 4 items (respiratory SOFA, cardiovascular SOFA, hepatic SOFA, renal SOFA).

Formación de trombo durante sepsis

- Aproximadamente 1/3 de pacientes con sepsis desarrollan CID.
- Neutrófilos, plaquetas y células endoteliales tienen un papel importante durante la sepsis.

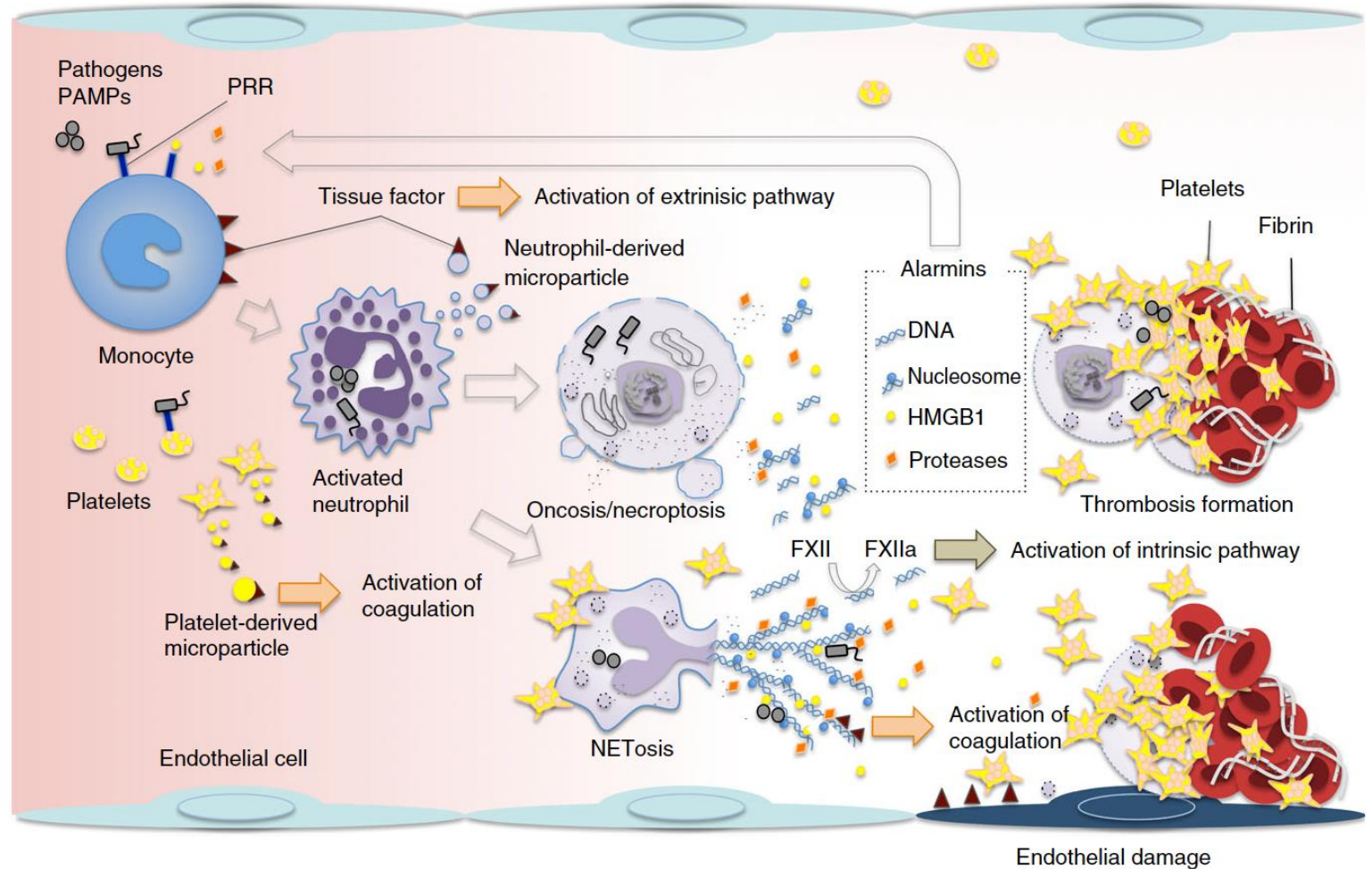


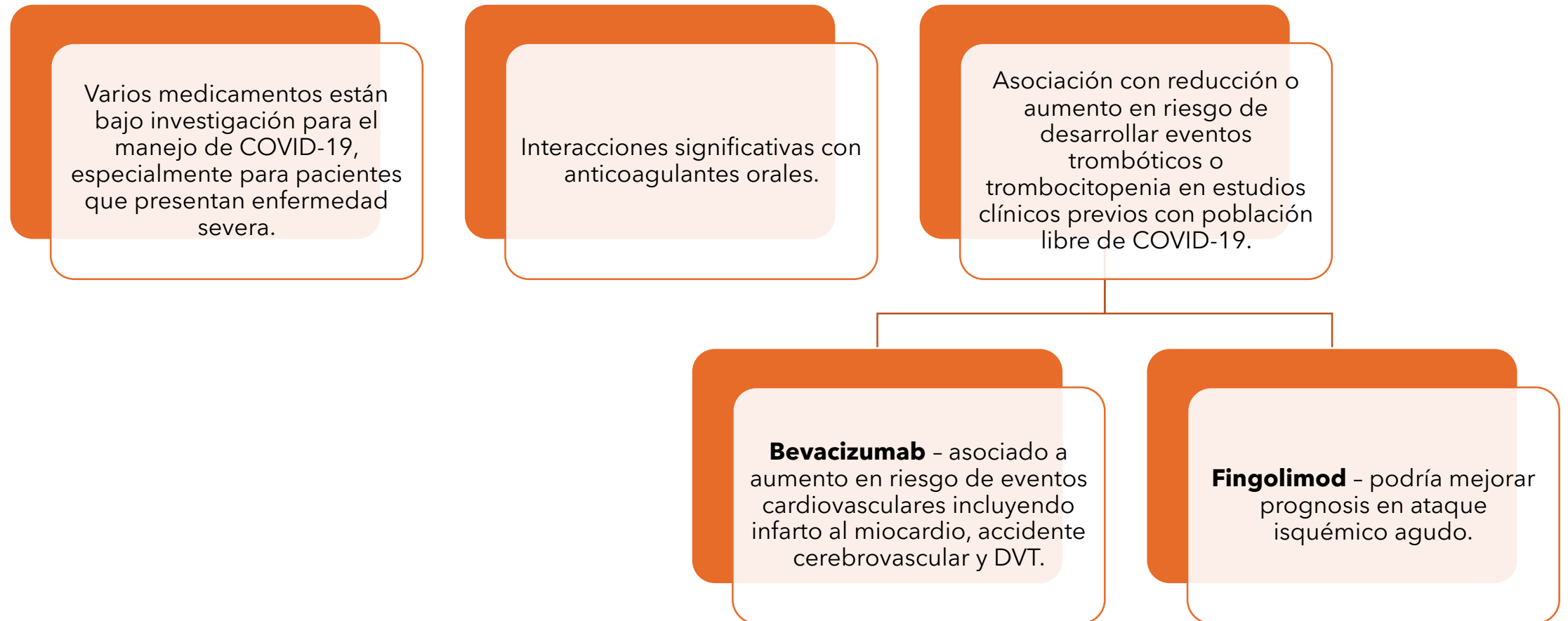
Fig. 1. Intravascular thrombus formation in sepsis. Monocytes and neutrophils play important roles in thrombus formation during sepsis. They express tissue factor (triangle) on the cells as well as on the microparticles. Necrotic neutrophils release procoagulant alarmins, such as DNA and high mobility group box 1 (HMGB1). FXIIa, activated factor XII; PAMP, pathogen-associated molecular pattern; PRR, pattern recognition receptor. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Formación de trombo:

Respuesta compleja del cuerpo durante sepsis

- Sepsis produce lesiones al endotelio vascular
- Liberación de partículas inflamatorias
- Plaquetas se encargan de coordinar respuesta inflamatoria
 - Interactúa con monocitos, neutrófilos, linfocitos y endotelio
- Intento de inmovilizar al patógeno invasor
 - Activación de coagulación → se induce trombosis a nivel microvascular
- Formación de trombo juega un rol importante tanto en la hemostasis como en la respuesta inmune innata del cuerpo

Terapias en investigación y anticoagulantes orales



Terapias en investigación y anticoagulantes orales:

Posibles interacciones droga-droga



Droga en investigación	Warfarina	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Lopinavir/ritonavir	Inducción CYP2C9: Puede reducir concentración en plasma. Ajustar dosis basado en INR.	Inhibición P-gp: Puede aumentar concentración en plasma. No ajustar dosis.	Inhibición CYP3A4 y P-gp: Administrar 50% de la dosis (no usar si dosis inicial es 2.5mg BID).	Inhibición P-gp: No co-administrar.	Inhibición CYP3A4 y P-gp: No co-administrar.
Tocilizumab	--	--	Se ha reportado aumento en la expresión de CCYP3A4: No ajustar dosis.	--	Se ha reportado aumento en la expresión de CCYP3A4: No ajustar dosis.
Interferon	Mecanismo desconocido: Podría requerir ajuste en dosis.	--	--	--	--
Ribavirin	Posible reducción en la absorción de Warfarina; podría requerir aumento en dosis.	--	--	--	--
Sarilumab			Se ha reportado aumento en la expresión de CCYP3A4: No ajustar dosis.		Se ha reportado aumento en la expresión de CCYP3A4: No ajustar dosis.

Terapias en investigación y anticoagulantes orales

- Ivermectin
 - Inhibe la replicación de SARS-CoV-2 (virus que causa COVID-19) *in vitro*.
 - Requiere investigación adicional para posible beneficio en humanos.
 - COVidIVERmectin: Ivermectin for Treatment of Covid-19 (COVER)
 - Estudio prospectivo, multi-centro, randomizado para estudiar la eficacia y seguridad de ivermectin para el tratamiento inicial de infección con SARS-CoV2.
 - Propuesta sometida; no ha comenzado proceso de reclutamiento
- Interacción droga-droga
 - Warfarina → aumenta efecto anticoagulante; aumenta INR

Estratificación de riesgo de tromboembolismo venoso (VTE) en pacientes hospitalizados

- Pacientes hospitalizados con enfermedades agudas, incluyendo infecciones tales como pulmonía y sepsis, tienen mayor riesgo de desarrollar VTE.
 - Alteración de hemostasis, movilidad limitada, respuesta inflamatoria
- Diversas herramientas disponibles para evaluar o estimar el riesgo de VTE en pacientes hospitalizados.
 - Modelo Padua es uno de los más utilizados en escenario clínico.

Table 1. Padua Prediction Score¹²

Active cancer (metastases and/or chemoradiotherapy in the previous 6 months)	3
Previous VTE (with the exclusion of superficial vein thrombosis)	3
Bedrest for ≥3 days	3
Thrombophilia	3
Recent (≤1 month) trauma and/or surgery	2
Elderly age (≥70 years)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obesity (body mass index ≥30kg/m ²)	1
Ongoing hormonal treatment	1
High risk of VTE	≥4 points

Source: J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-7

Curso clínico de COVID-19

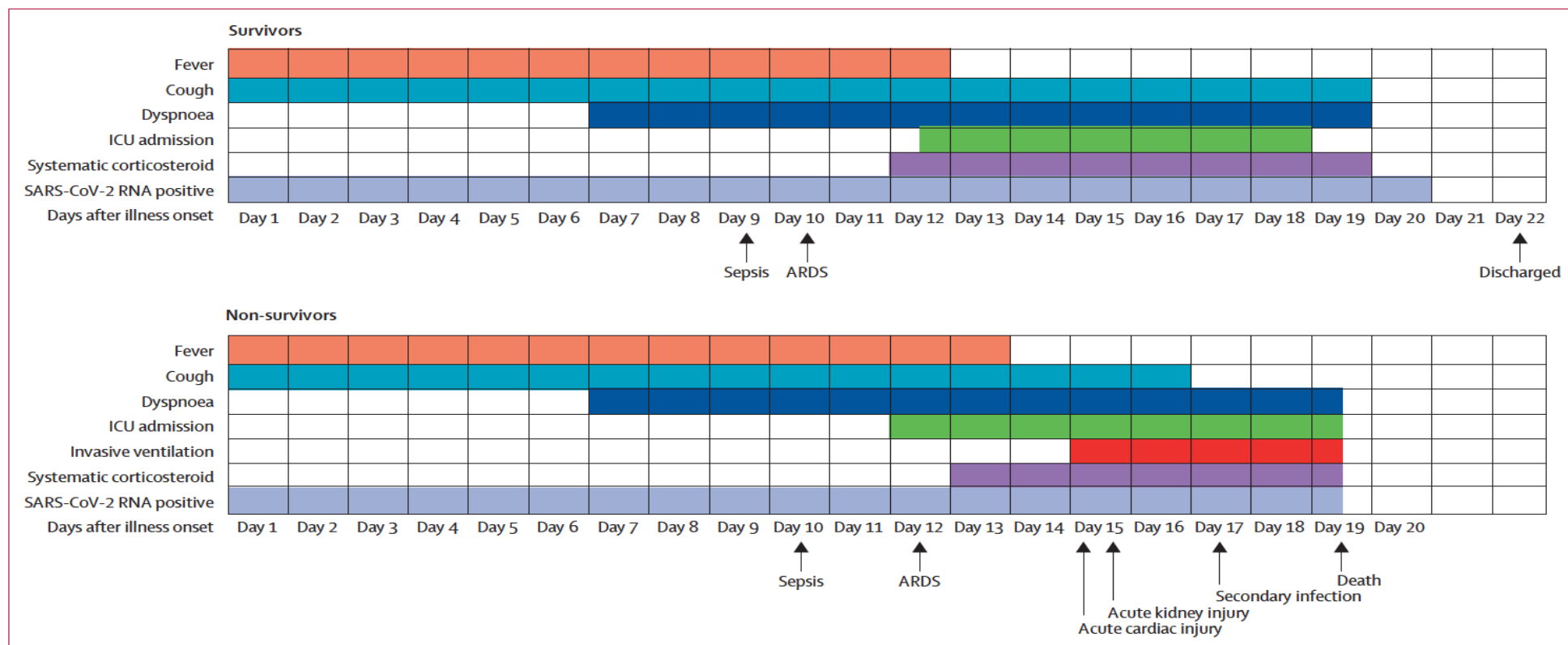
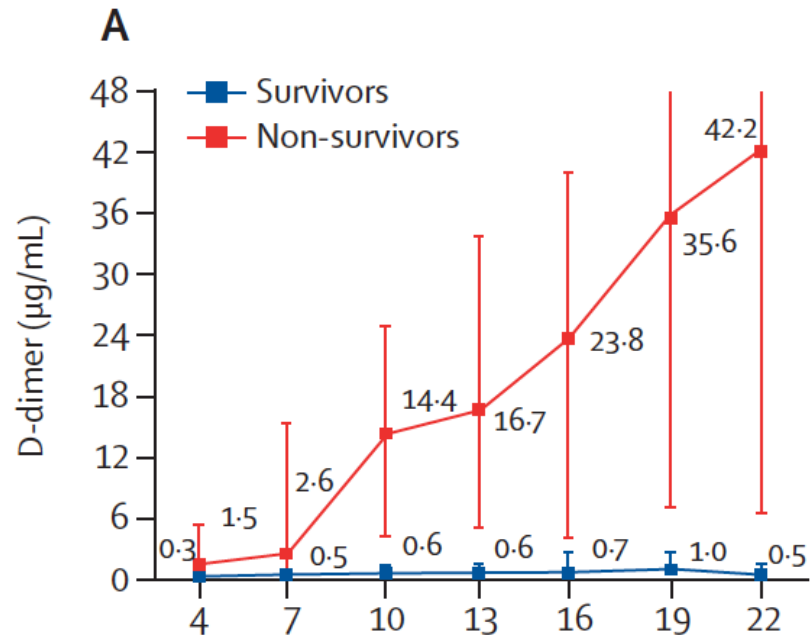


Figure 1: Clinical courses of major symptoms and outcomes and duration of viral shedding from illness onset in patients hospitalised with COVID-19

Figure shows median duration of symptoms and onset of complications and outcomes. ICU=intensive care unit. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. ARDS=acute respiratory distress syndrome. COVID-19=coronavirus disease 2019.



Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study

- Publicación: Marzo 28, 2020 (Wuhan, China)
 - 191 pacientes
 - 54 pacientes murieron en el hospital (28.3%)
 - D-dimer significativamente más alto en no-sobrevivientes (5.2 mg/dL [1.5-21.1] vs 0.6 mg/dL [0.3-1.0] $P < 0.0001$)
 - D-dimer > **1 µg/mL en admisión**
 - Asociado con resultados fatales en pacientes con COVID19 (81%)
- Factores de riesgo asociados a muertes mientras hospitalizado
 - Elevación en D-dimer, PT, IL-6, LDH, ferritina sérica

Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia

- Publicación: Febrero 13, 2020 (Wuhan, China)
 - 183 pacientes
 - No-sobrevivientes
 - 21 pacientes (11.5%)
 - 15 pacientes (71.4%) tenían criterio para CID

d-dimer	PT	aPTT	Fibrinogen	FDP	AT	PLT
2.12 µg/mL (0.77-5.27) Elevated	15.5 sec (14.4-16.3) Slightly Prolonged	44.8 sec (40.2-51.0) Slightly Prolonged	5.16 g/L (3.74-5.69) Elevated	7.6 µg/mL (4.0-23.4) Elevated	84% (78-90) Normal	--

- **Conclusión** → Coagulopatía asociada con mayor mortalidad

TABLE 2 The grade of DIC in non-survivors with NCP (n = 21)

	Number of patients (%)
Platelet counts ($\times 10^9/L$)	
50-100 (1 point)	7 (33.3)
<50 (2 points)	5 (23.8)
D-dimer ($\mu g/mL$)	
1.0-3.0 (2 points)	3 (14.3)
>3.0 (3 points)	18 (85.7)
Fibrinogen (g/L)	
<1.0 (1 point)	6 (28.6)
Prolongation of PT (sec)	
3-6 (1 point)	5 (23.8)
>6 (2 points)	10 (47.6)
Meeting the ISTH criteria of DIC (Total points ≥ 5)	15 (71.4)

Note: D-dimer cutoff levels were defined according to a previous report derived from more than 1000 samples in intensive care.⁷

Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; NCP, novel coronavirus pneumonia

Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit

- Publicación: Abril 17, 2020 (Italia)
 - Única muestra de sangre de 24 pacientes en unidad de cuidado intensivo
 - **Conclusión** → Resultados apoyan teoría de hipercoagulabilidad junto a inflamación severa pero inconsistente con CID
 - Plaquetas dentro de rango normal

d-dimer	Fibrinogen	AT	PT ratio	aPTT ratio	PLT
4877 ng/mL (1197 - 16954) Elevated	680 (234 - 1344) Elevated	74 (45 - 120) Elevated	1.16 (0.99 - 1.50) Normal	0.98 (0.78 - 1.24) Normal	348 (59 - 577) Normal

D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19

- Publicación: Abril 19, 2020 (Wuhan, Asia)
 - 343 pacientes
 - Corte óptimo de valor de D-dimer en admisión de 2.0 µg/mL para predecir mortalidad en el hospital.
 - D-dimer ≥ 2.0 µg/mL → 67 pacientes
 - D-dimer < 2.0 µg/mL → 267 pacientes
 - 13 muertes durante hospitalización
 - Pacientes con valor de D-dimer ≥ 2.0 µg/mL tuvieron mayor incidencia de mortalidad en comparación con pacientes con D-dimer < 2.0 µg/mL ($P < 0.001$)
- **Conclusión** → D-dimer en admisión > 2.0 µg/mL podría efectivamente predecir mortalidad en el hospital.

Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19

- Publicación: Abril 13, 2020 (Netherlands)
 - 184 pacientes en cuidado intensivo (ICU)
 - 23 no-sobrevivientes (13%)
 - Resultado primario compuesto: Embolia Pulmonar (PE), DVT, *Stroke*, Infarto Miocardio (MI), embolismo arterial sistémico
 - Todos los pacientes recibieron dosis estándar de tromboprofilaxis
 - Incidencia cumulativa de resultado primario: 31% (95% CI 20-41)

Table 3
Description of thrombotic complications.

Type of event	Number of cases	Relevant details
Pulmonary embolism	25	– 18 cases with at least PE in segmental arteries, 7 cases PE limited to subsegmental arteries – 1 proximal deep-vein thrombosis of the leg – 2 catheter related upper extremity thrombosis – All ischemic strokes
Other venous thromboembolic events	3	
Arterial thrombotic events	3	

Note: acute pulmonary embolism was diagnosed with CT-pulmonary angiography, deep vein thrombosis/upper extremity vein thrombosis was diagnosed with ultrasonography, strokes were diagnosed with CT.

Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy

- Publicación: Abril 23, 2020 (Italia)
 - 388 pacientes
 - 61 pacientes en cuidado intensivo (16%)
 - Resultado primario compuesto: tromboembolismo arterial y venoso, PE, stroke, Síndrome Coronario Agudo
 - Trombo-profilaxis: 100% cuidado intensivo; 75% medicina interna
 - Incidencia acumulada de resultado primario: 27.6% cuidado intensivo, 6.6% medicina interna
 - 2.1% (8 pacientes) cumplieron con criterio de laboratorio para CID
 - 7/8 pacientes fueron no-sobrevivientes
 - Ninguno de los pacientes con DVT/PE agudo habían tenido historial previo de VTE

Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy

• Resultados

Table 3
Venous and arterial thromboembolic events in hospitalized COVID-19 patients.

Thromboembolic events	Intensive care unit			General ward			Total		
	n	% of closed cases (n = 48)	% of imaging tests performed*	n	% of closed cases (n = 314)	% of imaging tests performed*	n	% of closed cases (n = 362)	% of imaging tests performed
At least one thromboembolic event	8	16.7% (95%CI 8.7%–29.6%)	–	20	6.4% (95%CI 4.2%–9.6%)	–	28	7.7% (95%CI 5.4%–11.0%)	–
VTE	4	8.3%	22%	12	3.8%	46%	16	4.4%	36%
PE (± DVT)	2	4.2%	25%	8	2.5%	36%	10	2.8%	33%
Isolated pDVT	1	2.1%	7%	3	1.0%	44%	4	1.1%	21%
Isolated dDVT	0	–	–	1	0.3%	13%	1	0.3%	13%
Catheter-related DVT	1	2.1%	50%	0	–	–	1	0.3%	50%
Ischemic stroke	3	6.3%	–	6	1.9%	–	9	2.5%	–
ACS/MI	1	2.1%	–	3	1.0%	–	4	1.1%	–

ACS, acute coronary syndrome; DVT, deep vein thrombosis; MI, myocardial infarction; pDVT, proximal deep vein thrombosis; dDVT, distal DVT; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young

- Publicación: Abril 29, 2020 (New York)
 - *Case Report* - 5 pacientes en un periodo de 2 semanas
 - Pacientes sin historial de enfermedad cardiovascular están a riesgo de complicaciones cardiovasculares incidentales por el COVID-19.

Variable	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age	33	37	39	44	49
Sex	Female	Male	Male	Male	Male
Medical Hx	None	None	Hyperlipidemia HTN	Undiagnosed diabetes	Mild stroke Diabetes
Medications	None	None	None	None	Aspirin 81 mg Atorvastatin 80 mg
Outcome	DC to rehabilitation	DC home	ICU	Stroke unit	DC to rehabilitation
COVID-19 symptoms	Cough, HA, chills	None	None	Lethargy	Fever, cough, lethargy

Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System

- Publicación: Julio 20, 2020 (New York)
 - Incidencia y factores de riesgo para eventos trombóticos (arterial y venoso) en todos los pacientes hospitalizados COVID-19 + (medicina interna y cuidado intensivo) en 4 hospitales de la ciudad de NY.
 - 3334 pacientes
 - Eventos trombóticos en 533 (16%) de pacientes
 - Factores asociados con eventos trombóticos
 - Edad
 - Sexo
 - Etnicidad hispana
 - Enfermedad Arterial Coronaria (CAD)
 - MI previo
 - Niveles elevados de D-dimer en la admisión

Table 1. Incidence of Thrombotic Events in Hospitalized Patients With COVID-19

	PE	DVT	Stroke	MI	Other thromboembolism ^a	Any thrombotic event ^b	No thrombotic event
All hospitalized patients (ICU and non-ICU) (n = 3334)							
Events, No. (%)	106 (3.2)	129 (3.9)	54 (1.6)	298 (8.9)	32 (1.0)	533 (16.0)	2801 (84.0)
All-cause mortality, No. (%) ^c	40 (37.7)	36 (27.9)	20 (37)	153 (51.3)	11 (34.4)	230 (43.2)	587 (21.0)
Critical illness, No. (%) ^d	56 (52.8)	81 (62.8)	32 (59.3)	127 (42.6)	19 (59.4)	261 (49.0)	634 (22.6)
D-dimer, median (IQR), ng/mL							
Initial ^e	1717 (418-9810)	833 (401-7396)	760 (385-2627)	546 (325-1152)	541 (394-3232)	628 (342-2282)	361 (228-622)
Maximum ^f	10 000 (3329-10 000)	10 000 (4788-10 000)	3247 (1230-10 000)	2058 (586-7615)	3977 (1875-10 000)	3952 (939-10 000)	657 (323-2351)
ICU patients (n = 829)^g							
Events, No. (%)	52 (6.2)	78 (9.4)	31 (3.7)	115 (13.9)	18 (2.2)	244 (29.4)	585 (70.6)
All-cause mortality, No. (%) ^c	33 (63.5)	25 (32.1)	13 (41.9)	86 (10.4)	9 (50)	146 (59.8)	305 (52.1)
D-dimer, median (IQR), ng/mL							
Initial ^e	1748 (398-10 000)	650 (392-6602)	649 (372-2158)	638 (317-2248)	648 (394-4078)	648 (356-3147)	414 (268-768)
Maximum ^f	10 000 (5273-10 000)	10 000 (6451-10 000)	5876 (2503-10 000)	5762 (2059-10 000)	8549 (2584-10 000)	7973 (2035-10 000)	3608 (1567-9723)
Non-ICU patients (n = 2505)							
Events, No. (%)	54 (2.2)	51 (2.0)	23 (0.9)	183 (7.3)	14 (0.6)	289 (11.5)	2216 (88.5)
All-cause mortality, No. (%) ^c	7 (13.0)	11 (21.6)	7 (30.4)	67 (2.7)	2 (14.3)	84 (29.1)	282 (12.7)
D-dimer, median (IQR), ng/mL							
Initial ^e	1685 (439-7748)	947 (451-7615)	1958 (569-3247)	504 (329-10125)	522 (402-2420)	603 (340-1962)	351 (218-588)
Maximum ^f	7463 (2128-10 000)	6146 (2992-10 000)	760 (547-3595)	854 (396-3881)	1912 (904-3977)	1808 (506-6895)	496 (280-1019)

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; DVT, deep vein thrombosis; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; MI, myocardial infarction; PE, pulmonary embolism.

SI conversion factor: To convert D-dimer to nmol/L, multiply values by 5.476.

^a Defined as acute limb ischemia, upper extremity arterial thrombosis, renal and splenic infarcts, and portal vein thrombosis.

^b Patients could have more than 1 type of thrombotic event.

^c Defined as death or transfer to hospice as of June 1, 2020.

^d Defined as mechanical ventilation or transfer to the ICU.

^e D-dimer values were obtained within 24 hours of admission and were available in 2637 patients (644 ICU patients and 1993 non-ICU patients).

^f During the course of hospitalization, maximum D-dimer values were available in 2915 patients (770 ICU patients and 2144 non-ICU patients).

^g ICU patients included anyone who required any ICU stay during their admission.

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

- Publicación: Marzo 24, 2020 (Wuhan, China)

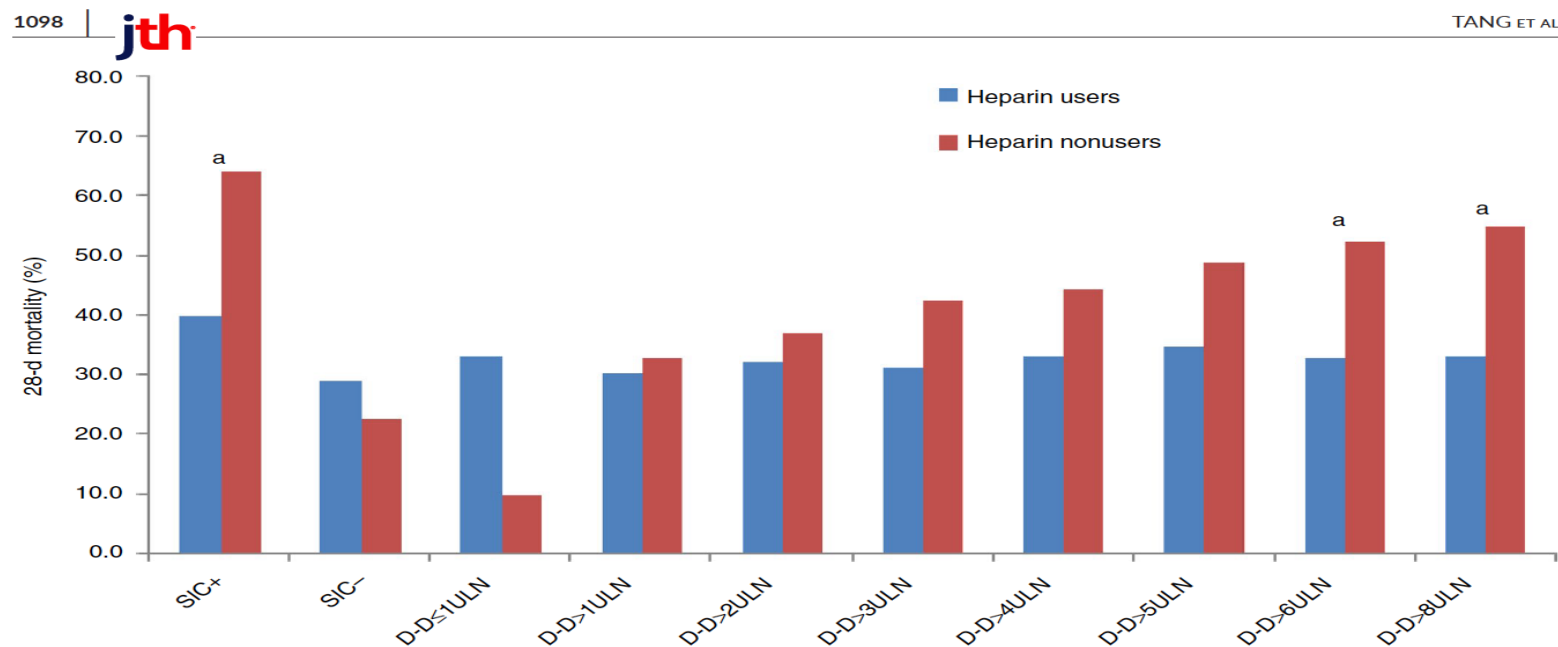


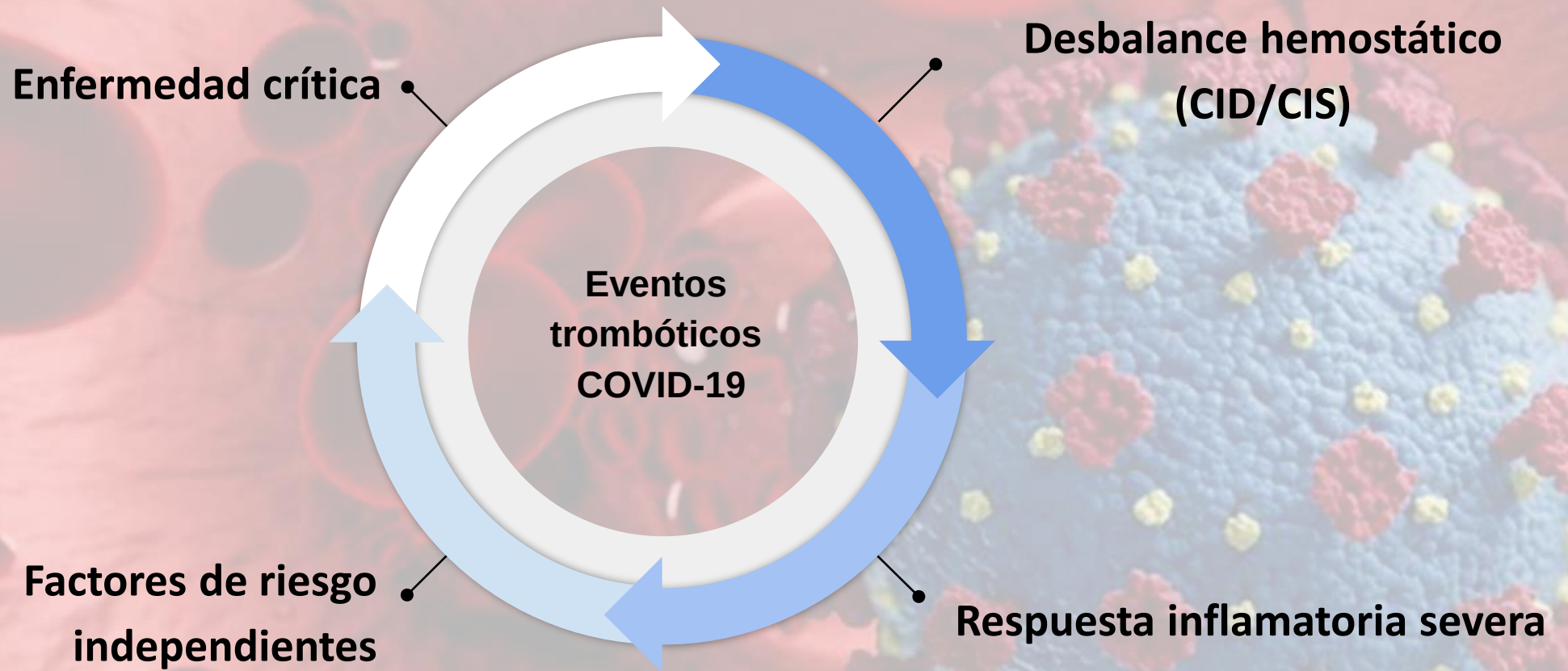
FIGURE 2 A paired bar chart showing the mortality between heparin users and nonusers in stratified patients. D-D, D-dimer; SIC+, SIC score ≥ 4 ; SIC-, SIC score < 4 ; ULN, upper limit of normal (0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$); a, $P < .05$ between heparin users and nonusers

**NO heparina =
mayor
mortalidad**

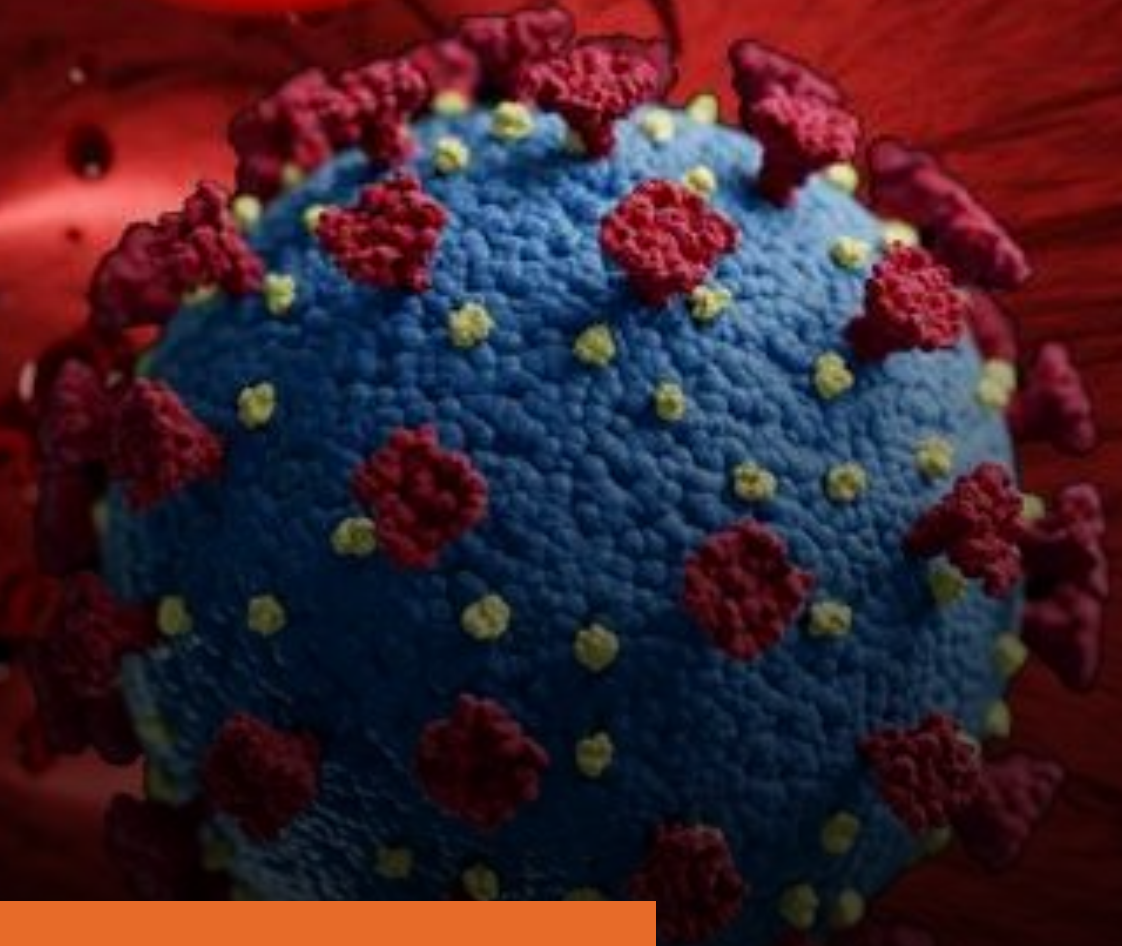


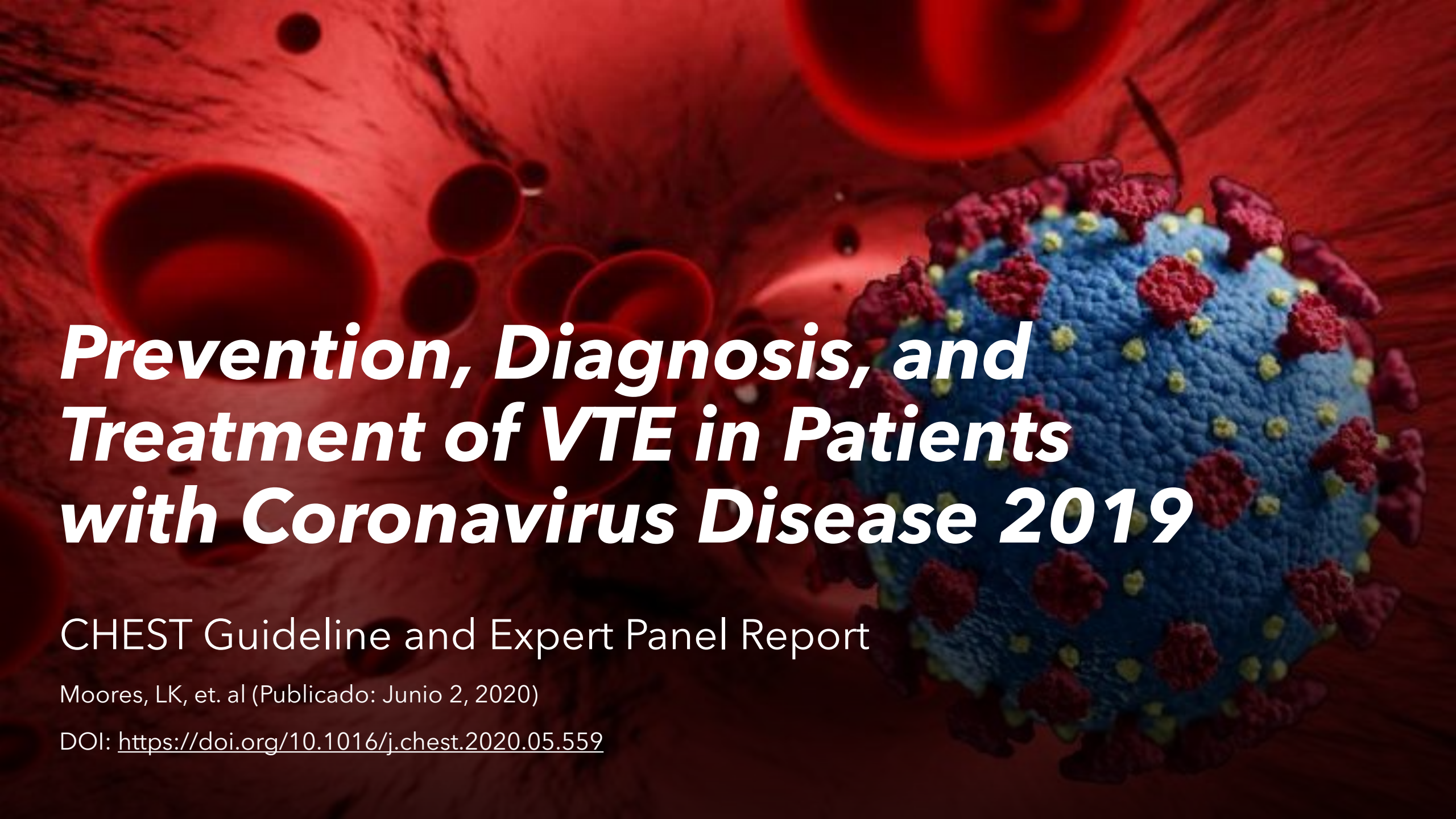
Anticoagulación y COVID-19

¿Trombopprofilaxis o No?



Guías Clínicas Provisionales





Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients with Coronavirus Disease 2019

CHEST Guideline and Expert Panel Report

Moore, LK, et. al (Publicado: Junio 2, 2020)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>

Tromboprofilaxis con anticoagulantes

Sala de Medicina Interna

- Paciente hospitalizado agudamente enfermo y COVID-19 +
- Ausencia de contraindicaciones para anticoagulación
- Se favorece profilaxis con anticoagulantes sobre ninguna tromboprofilaxis

Unidad de Cuidado Intensivo

- Paciente hospitalizado críticamente enfermo y COVID-19 +
- Ausencia de contraindicaciones para anticoagulación
- Se favorece profilaxis con anticoagulantes sobre ninguna tromboprofilaxis



Agente preferido:
tromboprofilaxis
farmacológica

Agudamente enfermo
(COVID-19 +)

(Sala de Medicina Interna)

- Uso de heparina de bajo peso molecular (LMWH) (enoxaparin) o fondaparinux **EN LUGAR DE** uso de heparina no fraccionada (UFH)
- Uso de cualquier tipo de heparina: LMWH, fondaparinux o UFH **EN LUGAR DE** profilaxis con anticoagulante oral directo (DOAC)



Agente preferido: tromboprofilaxis farmacológica

Agudamente enfermo
(COVID-19 +)

(Sala de Medicina Interna)

• **Racional**

- Limitar exposición de personal de salud
- No se favorece el uso de DOAC tomando en consideración el alto riesgo de deterioro clínico acelerado.
- Posible uso de agentes investigacionales que en combinación con DOAC puede causar aumento en riesgo de trombo o sangrado
 - Interacción farmacocinética y/o farmacodinámica



Agente preferido: tromboprofilaxis farmacológica

Críticamente enfermo
(COVID-19 +)

(Unidad de Cuidado Intensivo)

- Uso de heparina de bajo peso molecular (LMWH) (enoxaparin) **EN LUGAR DE** uso de heparina no fraccionada (UFH)
- Uso de heparina de bajo peso molecular (LMWH) (enoxaparin) o heparina no fraccionada (UFH) **EN LUGAR DE** uso de fondaparinux o DOAC.



Agente preferido:
tromboprofilaxis
farmacológica

Críticamente enfermo
(COVID-19 +)

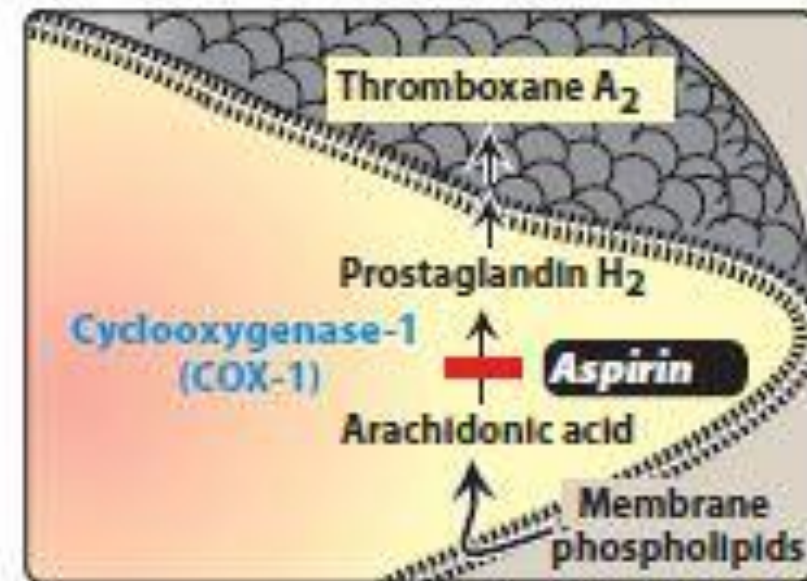
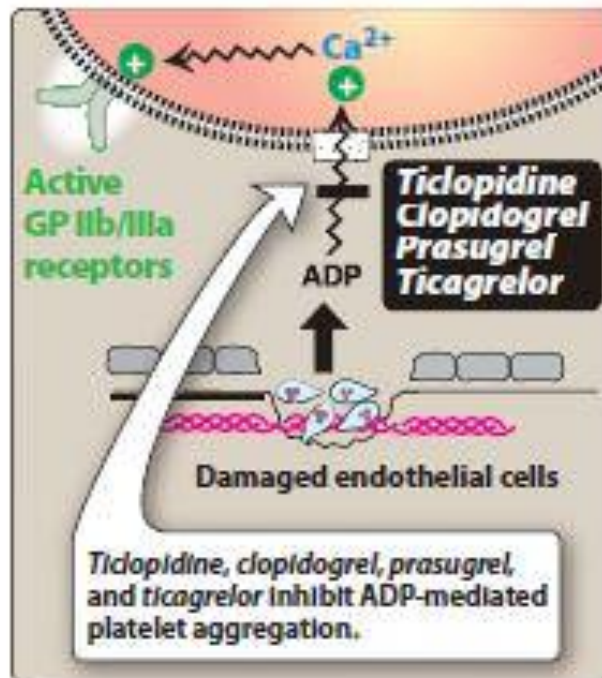
(Unidad de Cuidado Intensivo)

- **Racional**

- Limitar exposición de personal de salud
- Fuerte rechazo a uso de DOAC
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Alta probabilidad de interacciones droga-droga
 - Alta incidencia de daño renal agudo
 - Poca evidencia de beneficio de uso de DOAC en pacientes críticamente enfermos aún en ausencia de COVID19

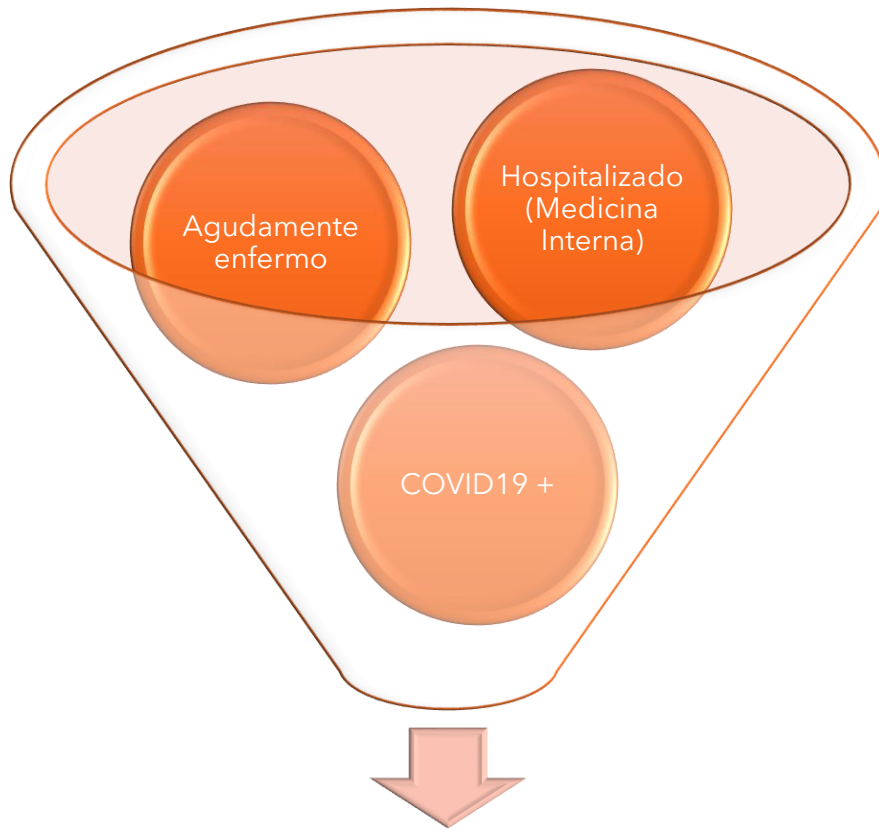
Paciente hospitalizado (crítico o agudo)

NO utilizar agentes antiplaquetarios para prevención de tromboembolismo venoso (VTE)



Dosis de anticoagulante para tromboprofilaxis

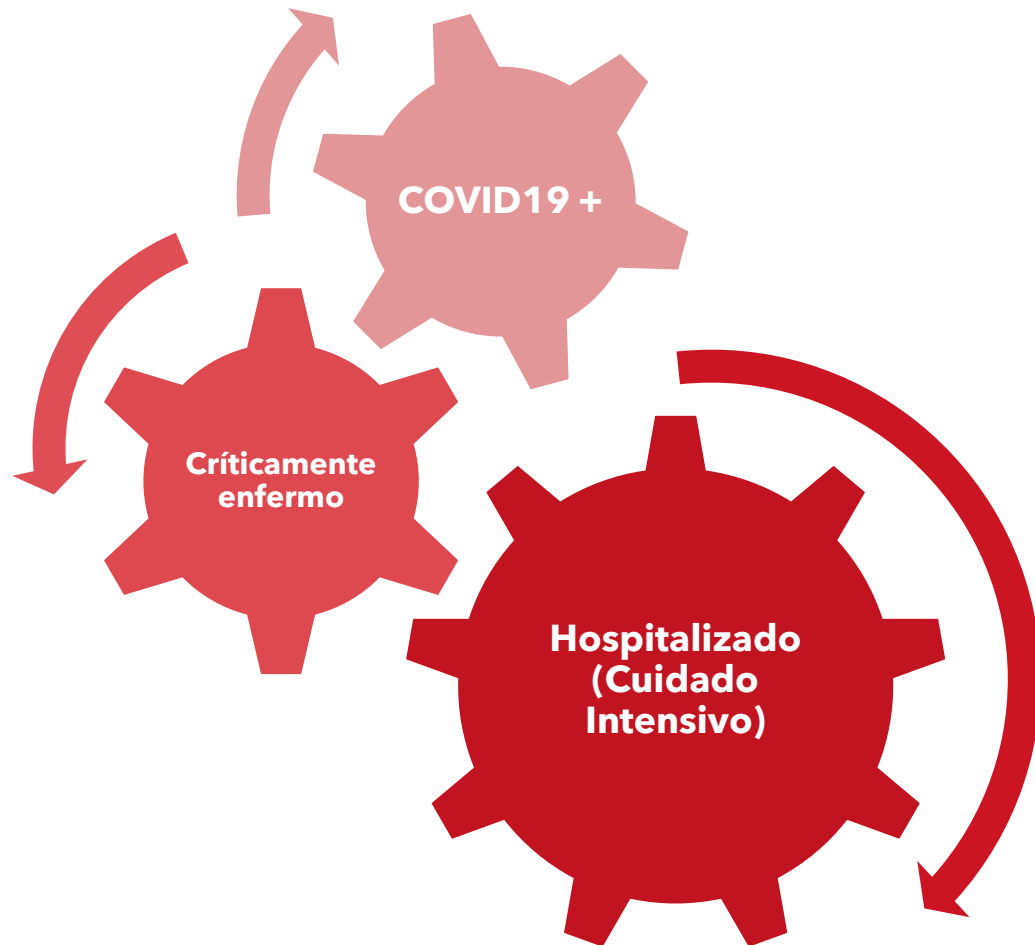
Cuidado agudo



LMWH (enoxaparin)

- Dosis estándar para profilaxis (ajustado según función renal, de ser necesario), **EN LUGAR DE**
- Dosis intermedia (dos veces al día), dosis basada en peso o dosis de tratamiento

Dosis de anticoagulante para tromboprofilaxis: Cuidado Intensivo



- **LMWH (enoxaparin)**
- Dosis estándar para profilaxis (ajustado según función renal, de ser necesario), **EN LUGAR DE**
- Dosis intermedia (dos veces al día), dosis basada en peso o dosis de tratamiento

Dosis de anticoagulante para tromboprofilaxis: Cuidado Intensivo

- **Racional**

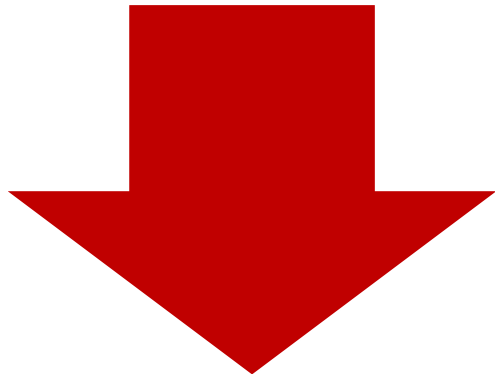
- Existe data anecdótica y/o observacional que sugiere aumento en el riesgo de VTE en pacientes críticamente enfermos y COVID-19 +.
 - No está claro si los pacientes más complicados tienen un mayor riesgo de VTE que otros pacientes críticamente enfermos (sepsis, quirúrgico, etc).
- No hay suficiente data sobre el riesgo de sangrado en estos pacientes.
 - Dada la severidad de la condición, podría ser que el riesgo de sangrado sea igual o mayor que el riesgo de VTE.

Tromboprofilaxis: Hospitalizado vs Ambulatorio



Uso de anticoagulante sólo durante hospitalización

EN LUGAR DE



Uso de anticoagulante durante hospitalización y tromboprofilaxis extendida después del alta.

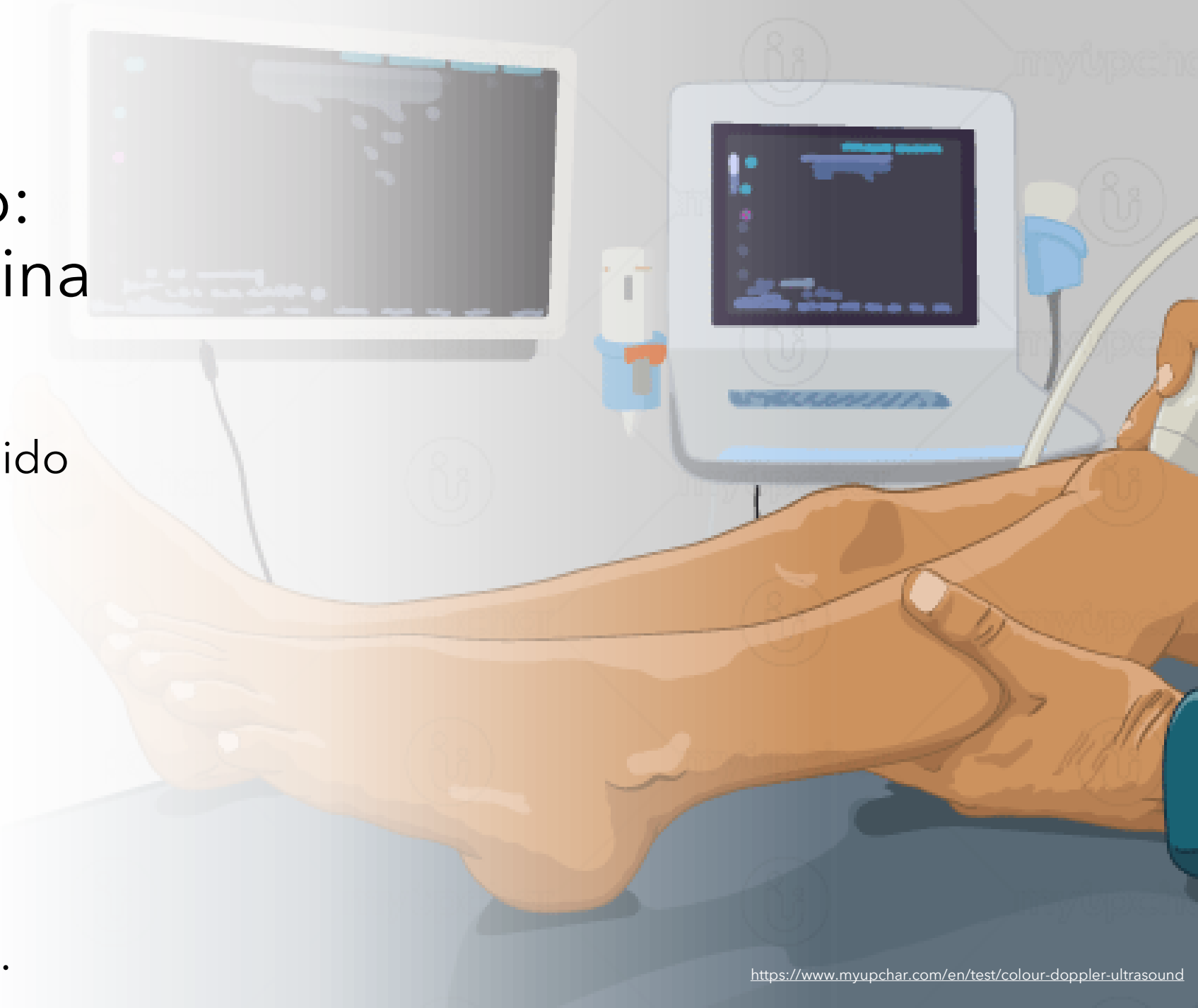


Profilaxis mecánica

- Paciente críticamente enfermo
 - No hay beneficio de combinación de tromboprofilaxis con anticoagulantes en combinación con profilaxis mecánica versus profilaxis con anticoagulantes solamente.
- Si existe contraindicación para uso de anticoagulantes orales o parenterales, utilizar profilaxis mecánica versus ningún tipo de tromboprofilaxis.

Cuidado intensivo: ultrasonido de rutina

- No hacer pruebas diagnósticas de ultrasonido para trombosis venosa profunda (DVT) **asintomática.**
 - No hacer Doppler Venoso de rutina
 - Considerar juicio clínico y cuadro médico completo.



DVT Proximal y/o Embolia Pulmonar (PE)

Hospitalizado Sala Medicina Interna

Recomendación principal

- LMWH (dosis de tratamiento por peso) o UFH intravenosa
- Uso de LMWH limita exposición de personal de salud y evita el riesgo de pseudo-resistencia a heparina.

Recomendación alterna

- En ausencia de interacciones droga-droga
- DOACs o Warfarina
 - Apixaban y Rivaroxaban → no requieren uso de LMWH en fase inicial
 - Dabigatran y Edoxaban → uso de LMWH por 5-10 días antes de comenzar terapia oral
 - Warfarina → terapia de puente con LMWH o UFH hasta INR terapéutico por 24-28 horas

DVT Proximal y/o Embolia Pulmonar (PE)

- Paciente ambulatorio (en la casa)
 - Ausencia de interacciones droga-droga
 - Recomendación principal
 - DOAC
 - Dabigatran y Edoxaban requiere LMWH antes de comenzar terapia oral
 - Apixaban y Rivaroxaban requiere dosis más alta por un tiempo, luego dosis de mantenimiento.
 - Recomendación alterna
 - Warfarina versus uso crónico de LMWH
 - Terapia de puente con LMWH mientras INR llega a meta

DVT Proximal y/o Embolia Pulmonar (PE)

Hospitalizado Cuidado Intensivo

Recomendación principal

- Parenteral sobre anticoagulante oral
 - LMWH o fondaparinux sobre UFH

Recomendación alterna

- UFH como primera opción
 - Alto riesgo de sangrado (incluyendo daño renal severo)
 - Descompensación hemodinámica por PE que pueda requerir reperfusión
- Comparar beneficio de usar UFH versus riesgo asociado a mayor exposición del personal de salud y asunto de resistencia a heparina

DVT Proximal y/o Embolia Pulmonar (PE)

Duración de tratamiento

Mínimo de 3 meses

Riesgo vs beneficio de
terapia extendida

Decisión individualizada

COVID-19 y PE agudo (objetivamente confirmado)

- Ausencia de hipotensión
 - Definición:
 - Presión arterial sistólica < 90 mmHg
 - Disminución en presión arterial de ≥ 40 mmHg (duración más de 15 minutos)
 - Presencia de uno de estos factores es suficiente; no se tiene que cumplir con ambos
- **Recomendación** → NO usar terapia trombolítica sistémica

COVID-19 y PE agudo (objetivamente confirmado)

- **Recomendación** → terapia trombolítica sistémica
 - Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) o signos de shock obstructivo secundario al PE
 - No hay alto riesgo de sangrado

COVID-19 y PE agudo (confirmado)

- Terapia trombolítica sistémica si no hay hipotensión y se cumple uno o más de estos criterios:
 - Deterioro cardiopulmonar secundario a PE
 - Aumento progresivo en el pulso
 - Reducción de presión arterial sistólica que se mantiene > 90 mmHg
 - Aumento en presión venosa en la yugular
 - Signos de shock clínico (sudoración fría, reducción en volumen de orina, confusión)
 - Disfunción progresiva del lado derecho del corazón en ecocardiograma
 - Aumento en enzimas cardíacas
- Luego de haber iniciado terapia de anticoagulantes
- Bajo riesgo de sangrado

COVID-19 y VTE recurrente

A pesar de dosis terapéutica de LMWH (calculada por peso)

- Excelente adherencia a terapia
- **Aumentar dosis de LMWH 25% - 30%**

A pesar de anticoagulación oral (DOAC o Warfarina)

- Excelente adherencia a terapia
- **Cambiar tratamiento a dosis terapéutica de LMWH (dosis calculada por peso)**

Recomendaciones adicionales

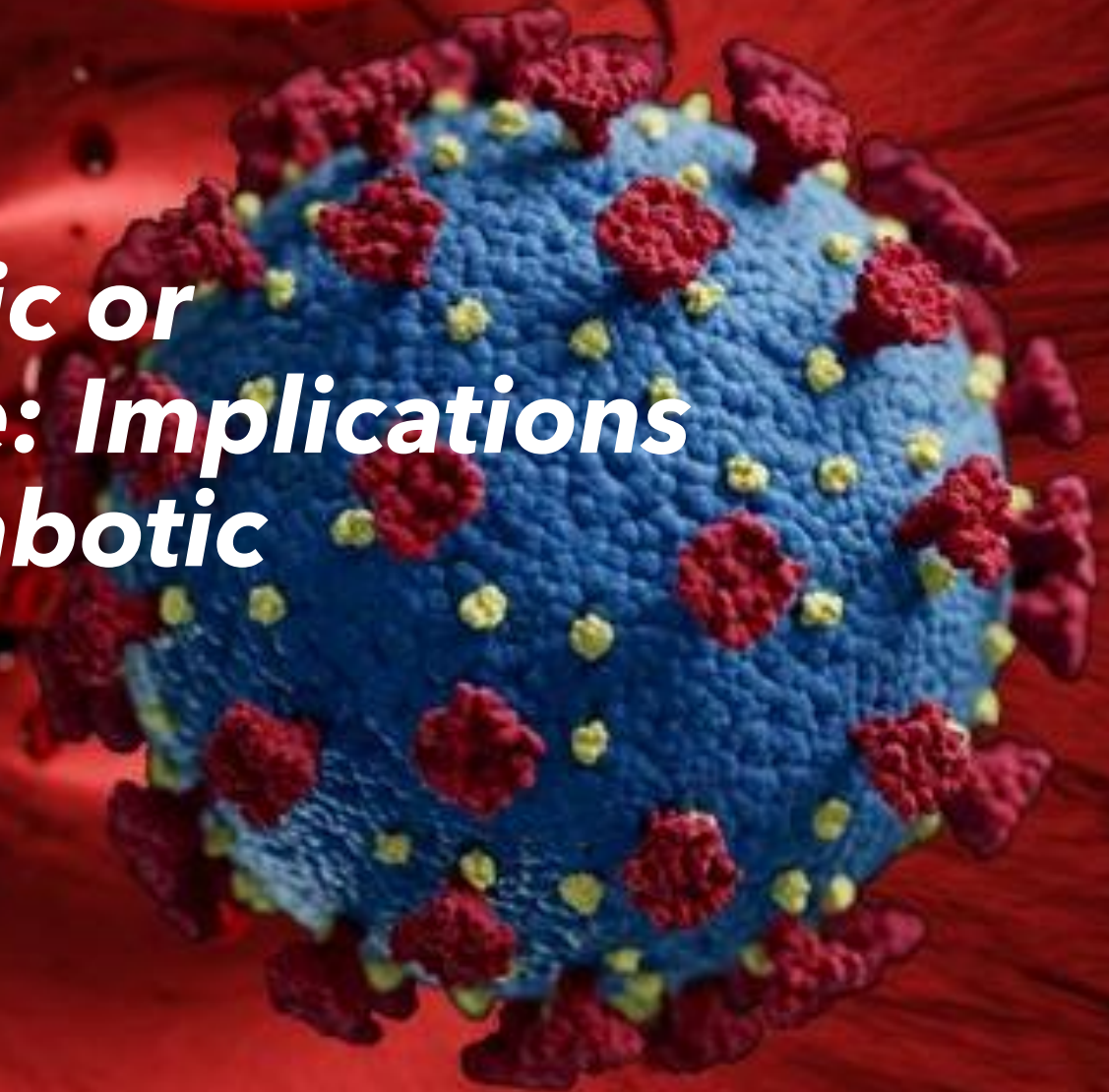
- No se recomienda uso de terapias avanzadas (trombólisis sistémica, trombólisis dirigida por catéter o trombectomía) para pacientes que NO tengan diagnóstico de VTE con prueba objetiva.
- Si es necesario dar terapia trombolítica, se sugiere trombólisis sistémica usando una vena periferal sobre trombólisis dirigida por catéter.

COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up

JACC State-of-the-Art Review

Bikdeli, B, et. al (Publicado: Junio 23, 2020)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>



Tromboprofilaxis durante hospitalización

- Profilaxis farmacológica
 - No hay contraindicación
 - Alguna de las siguientes condiciones
 - Fallo respiratorio
 - Comorbilidades (cáncer activo, fallo cardíaco)
 - Encamados o con ambulación limitada
 - Admitidos en Unidad de Cuidado Intensivo

Selección de agente y dosificación

Se debe basar en recomendaciones de las guías clínicas más actualizadas al momento.

LMWH (dosis profilaxis ajustada renal) o UFH subcutáneo dos veces al día.

Contraindicación para profilaxis farmacológica
**Considerar profilaxis mecánica (compresión neumática intermitente) en pacientes inmovilizados.

Uso de LMWH podría tener ventaja sobre UFH para reducir exposición del personal de salud y uso de equipo de protección personal.

Riesgo de VTE en pacientes embarazadas COVID-19 +

- Poca data disponible.
- Riesgo de VTE aumenta durante el embarazo y el periodo postparto, aún en ausencia de COVID-19.
- Mujeres embarazadas admitidas al hospital (COVID-19 +) probablemente estén a mayor riesgo de VTE.
 - Evaluar riesgo individualizado de VTE
 - Considerar profilaxis farmacológica, particularmente si hay factores de riesgo adicionales presentes.

Profilaxis de VTE extendida (luego del alta)

- Uso prologado de LMWH o DOAC puede reducir el riesgo de VTE a cambio de un aumento en el riesgo de sangrado.
- No existe data específica para COVID-19.
 - Razonable hacer análisis riesgo vs beneficios individualizado
 - Considerar profilaxis extendida (por hasta 45 días) para pacientes con alto riesgo de desarrollar VTE y bajo riesgo de sangrado.
 - Movilidad limitada y/o cáncer activo
 - Algunos expertos incluyen valor de D-dimer > 2x ULN como una de las consideraciones

Profilaxis de VTE extendida (luego del alta)

- El rol del uso de tromboprofilaxis en pacientes en cuarentena con presentaciones leves de COVID-19 pero comorbilidades importantes como movilidad limitada, historial previo de VTE y/o malignidad activa es incierto.

Diagnóstico de VTE en pacientes COVID-19 +

D-dimer elevado → hallazgo común en pacientes COVID-19 +

- No justifica investigación rutinaria de VTE agudo en AUSENCIA de manifestaciones clínicas que sugieran VTE.

Alta sospecha de VTE si ocurre uno o más de los siguientes

- Síntomas típicos de VTE (hinchazón, dolor, enrojecimiento, piel tibia al tacto)
- Hipoxemia desproporcionada a patología respiratoria
- Disfunción ventricular derecha (aguda y sin explicación clara)

Reto de diagnóstico

- Estudios de imágenes (radiológicos o sonografía) limitados por riesgo de transmisión del virus, efectos adversos de posicionamiento específico para algunas de las pruebas, entre otros.

Rol de uso empírico de anticoagulantes sin diagnóstico de VTE

- Algunas guías sugieren el uso de dosis intermedia (dos veces al día) o terapéutica de LMWH como parte del cuidado de rutina de pacientes COVID-19 +.
 - Hipótesis → podría haber beneficio en prevenir trombosis microvascular (data existente es muy limitada)
 - La mayoría de los expertos del panel de JACC favorecen el uso de dosis profiláctica tradicional.
 - Una minoría de los expertos considerarían dosis intermedia o terapéutica de LMWH.

Terapia de anticoagulación para tratamiento de VTE

- Selección de la opción ideal requiere considerar factores como disfunción renal y/o hepática, trombocitopenia y función del tracto gastrointestinal.
 - Altamente probable que el agente seleccionado cambie durante la hospitalización
- Usualmente se prefiere uso de anticoagulante parenteral vs oral aunque cada uno tiene sus ventajas.

Terapia de anticoagulación para tratamiento de VTE



- **Anticoagulante parenteral**
 - **UFH**
 - **Ventajas**
 - Más conveniente si se necesita aguantar anticoagulación para algún procedimiento de emergencia
 - Ausencia de interacciones droga-droga
 - **Desventajas**
 - Tiempo para alcanzar nivel terapéutico de aPTT o posible resistencia a heparina
 - Aumento en la exposición del personal de salud
 - **LMWH**
 - Se prefiere en pacientes con baja probabilidad de requerir procedimientos
 - Menos exposición de personal de salud
- **Anticoagulante oral (DOAC)**
 - **Ventajas**
 - Monitoreo menos frecuente
 - Facilita planificación de alta y manejo a nivel ambulatorio
 - **Desventajas**
 - Deterioro clínico repentino y significativo en ausencia de agentes para revertir anticoagulación de fácil acceso

COVID-19 y terapias intervencionales para VTE

	LOW-RISK COVID-19	HIGH-RISK COVID-19 [†]
HIGH-RISK ACS OR VTE*	For ACS: • GDMT per ACS algorithm • Urgent/emergent angiography and intervention • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring For VTE: • Anticoagulant therapy • If recurrent symptoms or deterioration, consider systemic thrombolysis or potentially catheter-directed therapy as an alternative • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring[‡]	For ACS: • GDMT per ACS algorithm • Consider emergent TTE • Urgent/emergent angiography and intervention vs. systemic fibrinolysis • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring in select patients For VTE: • Anticoagulant therapy • Consider systemic fibrinolysis • Catheter-directed or surgical therapies in case not suitable for systemic fibrinolysis • Consider need and safety of hemodynamic support and monitoring
LOW/INTERMEDIATE RISK ACS OR VTE	For ACS: • GDMT per ACS algorithm • Angiography and intervention only if recurrent/persistent symptoms or decompensation For VTE: • Anticoagulant therapy • Catheter-directed or surgical therapies only if recurrent/persistent symptoms or decompensation	For ACS: • GDMT per ACS algorithm • Other therapies reserved for select cases such as those with significant recurrent/persistent symptoms or decompensation For VTE: • Anticoagulant therapy • Other therapies reserved for select cases such as those with significant recurrent/persistent symptoms or decompensation

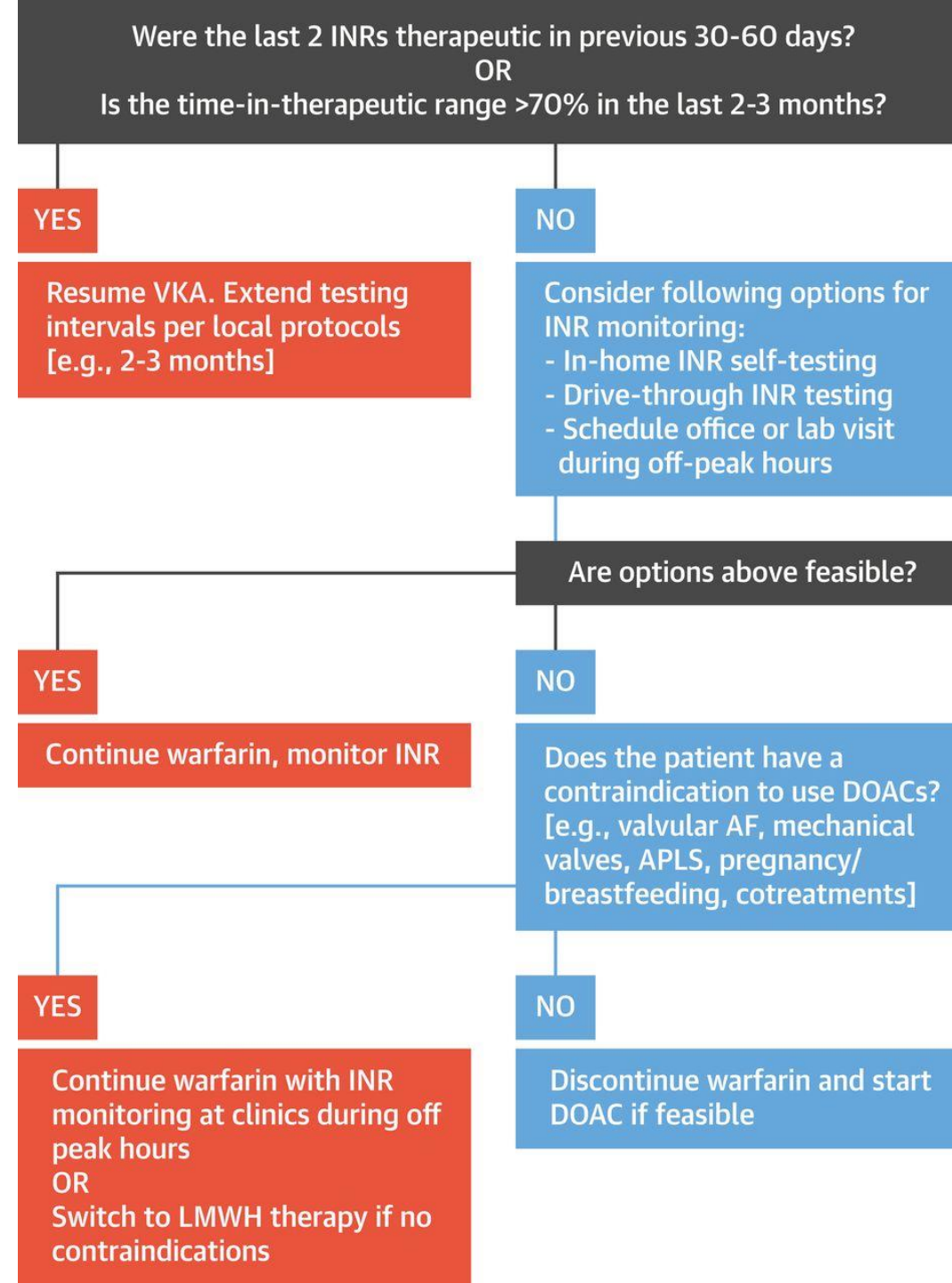
Figure 2

Risk Stratification of ACS and Venous Thromboembolism With COVID-19

[Download figure](#) | [Open in new tab](#) | [Download powerpoint](#)

Proposed algorithm to risk stratify patients based on severity of acute coronary syndromes (ACS), VTE, and COVID-19 presentations. *High-risk ACS refers to patients with hemodynamic instability, left ventricular dysfunction or focal wall motion abnormality, or worsening or refractory symptoms. High-risk VTE refers to patients with pulmonary embolism who are hemodynamically unstable, evidence of right ventricular dysfunction or dilatation, or worsening of refractory symptoms. †High-risk COVID-19 refers to patients with high suspicion for or confirmed COVID-19, including individuals with high viral load, symptomatic with coughing or sneezing or other respiratory symptoms, and at risk for requiring intubation and aerosolizing viral particles. ‡Hemodynamic support includes intra-aortic balloon pump, percutaneous ventricular assist device, and extracorporeal membrane oxygenation. Hemodynamic monitoring refers to Swan-Ganz catheter for invasive hemodynamic assessment. For potential drug-drug interactions, please refer to Tables 3 and 4. GDMT = guideline-directed medical therapy; TTE = transthoracic echocardiogram; other abbreviations as in Figure 1.

Manejo de anticoagulantes en pacientes sin COVID-19





PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19

- Pharmacological VTE prophylaxis, unless contraindicated
- Careful assessment for incident thrombotic events
- Follow PT/INR, APTT, D-dimer, fibrinogen
- Continuation of precedent antithrombotic therapy based on clinical condition and assessment for drug-drug interaction [see Tables 3 and 4]



PATIENTS WITHOUT COVID-19 OR MILD COVID-19 / POST-DISCHARGE

- Continue therapy, unless otherwise specified by practitioners
- Extend VTE prophylaxis in appropriately selected cases
- Home INR checks or drive-through INR check for patients on VKAs who need testing
- Encourage home exercise
- Home treatment for low-risk acute VTE
- Early, safe discharge after VTE or ACS



HEALTH CARE WORKERS

- Proper use and conservation of PPE
- Outpatient tele-visits
- Minimal team structure to reduce contact with COVID-19
- Deferring elective procedures, or those of less certain benefit
- Age/comorbidity restriction for patient visits



PROFESSIONAL SOCIETIES, FUNDING AGENCIES

- Research priority setting and knowledge generation
- Advocacy and improved public knowledge
- Expedited funding for research in thrombotic disease
- Updated evidence-based guidelines



HOSPITALS AND HEALTH SYSTEMS

- Provide tele-health infrastructure
- Drive-through INR checks
- In appropriate cases, consider switching VKAs to DOACs
- Frequent disinfection of patient room
- Negative pressure procedure rooms when possible
- Cancel or postpone elective procedures and visits
- Improve knowledge generation and dissemination



Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum

AC Forum Guidance

Barnes, G, et. al (Publicado: Mayo 21, 2020)

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>

Pacientes hospitalizados y profilaxis de VTE

- Para pacientes con alta sospecha de COVID-19 o COVID-19 + confirmado.
- Usar profilaxis farmacológica para VTE independiente de puntuación de herramientas para determinar riesgo de VTE (ej. Padua).
- No utilizar si hay contraindicación (sangrado activo, trombocitopenia significativa o anemia sintomática).

Pacientes hospitalizados y profilaxis de VTE

- Pacientes hospitalizadas embarazadas
 - Profilaxis farmacológica parenteral (preferible)
 - Colaboración cercana con obstetras/ginecólogos
 - Particularmente si se utiliza anestesia epidural para parto
 - Alto riesgo de hematoma

Pacientes hospitalizados y profilaxis de VTE

- Si hay contraindicación para profilaxis farmacológica
 - Aplicación consistente de aparatos de compresión neumática intermitente.
 - Reevaluación periódica para conversión a profilaxis farmacológica.

Pacientes hospitalizados y profilaxis de VTE

- Pacientes críticamente enfermos es razonable utilizar profilaxis farmacológica y mecánica en combinación
 - En ausencia de contraindicación para alguna de estas modalidades

Intensidad de profilaxis farmacológica

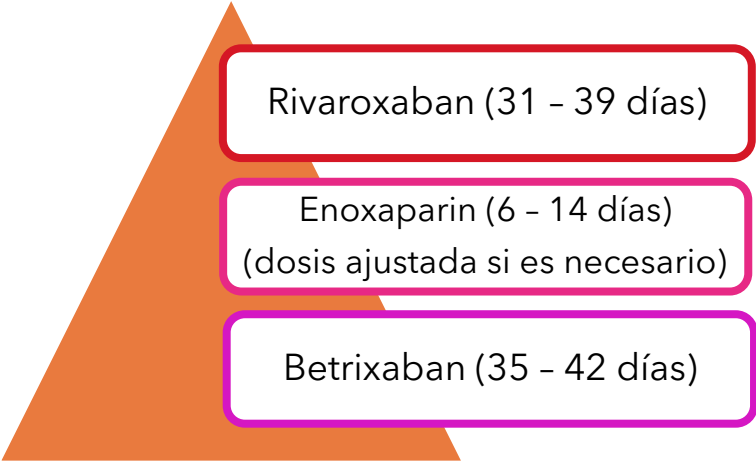
- Pacientes hospitalizados en Sala de Medicina Interna
 - Dosis estándar de profilaxis farmacológica para VTE según guías clínica establecidas.
 - Ajuste renal o por extremos de peso
 - Según recomendación del fabricante y/o protocolos institucionales.
- Pacientes embarazadas
 - Dosis estándar de profilaxis farmacológica para VTE
 - Dosis intermedia podría ser considerada durante el tercer trimestre y sólo con diagnóstico de COVID-19 + confirmado.

Intensidad de profilaxis farmacológica

- Pacientes hospitalizados en Unidad de Cuidado Intensivo
 - Se sugiere dosis intermedia de profilaxis de VTE (basado en opinión de expertos)
 - Ejemplos específicos
 - Enoxaparin 40mg SubQ 2 veces al día
 - Enoxaparin 0.5 mg/kg SubQ 2 veces al día
 - UFH 7,500 unidades subQ tres veces al día
 - Ajuste renal o por extremos de peso
 - Según recomendación del fabricante y/o protocolos institucionales.
 - No se recomienda usar únicamente biomarcadores (ej. Niveles de D-dímer) como criterio para aumentar dosis estándar de profilaxis farmacológica.
- Para pacientes con mejoría clínica que se transfieren de Cuidado Intensivo a Sala de Medicina Interna, es razonable de escalar a dosis estándar de profilaxis farmacológica.

Profilaxis de VTE extendida luego del alta para pacientes COVID-19 +

- Profilaxis extendida no es necesaria para TODOS los pacientes con COVID-19 + que son dados de alta del hospital.
- Discusión multidisciplinaria para considerar presencia de factores de riesgo para VTE, beneficio de profilaxis extendida y asegurar acceso a anticoagulantes para profilaxis.
 - Involucrar al paciente y/o cuidadores/familiares en la toma de decisiones
- Si se decide utilizar profilaxis farmacológica extendida, algunas sugerencias son:



Rivaroxaban (31 - 39 días)

Enoxaparin (6 - 14 días)
(dosis ajustada si es necesario)

Betrixaban (35 - 42 días)

Pruebas de laboratorio para monitoreo de heparinas en paciente COVID-19 +

- Se sugiere el uso de LWMH sobre UFH para profilaxis o tratamiento de VTE si es posible.
 - **Ventajas:** Evita monitoreo adicional de laboratorios, minimiza exposición de enfermería y flebotomistas y limita el uso de equipo de protección personal.
- No se recomienda ajustar dosis de LMWH basado en nivel de anti-Xa debido a falta de evidencia referente a sangrado o trombosis.
- Se recomienda uso de UFH sobre LMWH en pacientes con daño renal agudo o eCrCl <15-30 mL/min.
- Se recomienda el uso de nivel de anti-Xa en lugar de aPTT para monitorear UFH en pacientes con aPTT de base prolongado o si hay sospecha de resistencia a heparina.

Uso de biomarcadores (D-dimer) como base para cambios en cuidado

Se sugiere **NO** monitorear nivel de D-dimer diariamente con el propósito de guiar decisiones sobre terapia anticoagulante.

Monitoreo de D-dimer se puede usar como marcador de severidad de enfermedad y/o pronosis.

Deterioro de cuadro clínico en combinación con cambios en valores de laboratorio (ej. aumento en D-dimer) sugiere necesidad de mayor evaluación para presencia de tromboembolismo o comienzo de tratamiento empírico.

Uso de trombolíticos en pacientes COVID-19 +

- Se recomienda **NO** utilizar agentes trombolíticos fuera de estudios clínicos o si no hay alguna otra indicación clínica para su uso.
 - Indicaciones clínicas para uso de trombólisis
 - Infarto al Miocardio con ST elevado (STEMI)
 - Ataque isquémico agudo
 - PE masivo que compromete hemo dinámicamente al paciente.

Elementos de transición de cuidado al momento del alta en pacientes que continuarán con el uso de anticoagulantes a nivel ambulatorio

- Evaluación exhaustiva de interacciones droga-droga clínicamente relevantes.
 - <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- Curso de 3 meses de terapia anticoagulante para pacientes que comenzaron tratamiento con anticoagulante para posible trombo en quienes no se puede hacer un Doppler venoso.
 - Excepción si paciente tuvo sangrado activo reciente o hay alto riesgo de sangrado
 - Decisión individualizada sobre duración de terapia más allá de 3 meses iniciales
- Evaluar si paciente utilizaba anticoagulación previo a hospitalización por COVID-19.
 - Reiniciar anticoagulación antes de ser dado alta
 - Basar decisión tanto en condiciones preexistentes como en eventos clínicos durante hospitalización por COVID19

Elementos de transición de cuidado al momento del alta en pacientes que continuarán con el uso de anticoagulantes a nivel ambulatorio

- *Anticoagulation Stewardship*



Indicación para
anticoagulación
claramente documentada



Duración sugerida de
terapia



Educación sobre
anticoagulante
recetado/usado



Referido y cita de
seguimiento

Transición de warfarina a DOAC durante pandemia de COVID-19

- **No cambiar a DOAC a pacientes que no son candidatos al uso de los mismos, independientemente de la pandemia de COVID-19.**
 - Contraindicaciones para uso de DOAC
 - Reemplazo de válvula cardíaca mecánica o estenosis mitral moderada-severa
 - Disfunción renal/hepática severa
 - Interacciones droga-droga que están contraindicadas

Transición de warfarina a DOAC durante pandemia de COVID-19

- Desarrollar protocolo estandarizado para evaluación de elegibilidad de pacientes para transición a DOAC.
- Transición de pacientes con uso crónico de anticoagulantes orales a agentes de corta duración (LMWH, UFH) al ser hospitalizados por COVID-19 +
 - Facilita manejo en caso de deterioro clínico, cambios en función renal o necesidad de procedimientos invasivos.

Disminución de riesgo de exposición a COVID-19 con uso crónico de warfarina

- Transición a DOAC (si es posible)
- Referido para auto-monitoreo (no disponibles en Puerto Rico)
- Extender intervalo de monitoreo de INR
 - Hasta 8-12 semanas en pacientes con INR consistentemente estable
- Precauciones universales de uso de mascarilla, distanciamiento social y lavado de manos
- Evitar visitar laboratorio en horas pico (INR no es en ayuna)

Comparación
de Guías
Clínicas

	NIH (5/2020)	JACC (4/2020)	Anticoagulation Forum (5/2020)	ISTH (5/2020)	CHEST (6/2020)
Universal Thromboprophylaxis in acutely ill inpatients	NO Follow the standard of care. Data suggests use when the sepsis-induced coagulopathy score ≥ 4 .	NO For patients with moderate or severe COVID-19 <u>without</u> DIC, use risk stratification tools (Caprini, IMPROVE model, or Padua model) to assess risk.	YES Use for all non-pregnant hospitalized patients with confirmed or highly suspected COVID-19	YES	YES
Pharmacologic Prophylaxis in acutely ill inpatients	Follow the standard of care.	For hospitalized patients with COVID-19 <u>without</u> DIC, use prophylactic doses/regimens: DOAC prophylactic doses Enoxaparin 40mg SC daily Dalteparin 5000 units SC daily Heparin 5000 units twice to three times SC daily if renal dysfunction present (CrCl < 30 ml/min)	Standard dose VTE prophylaxis	Standard dose unfractionated heparin (UFH) or low molecular weight heparin (LMWH) should be used after careful assessment of bleed risk. LMWH is the preferred agent. <u>Regimens:</u> Enoxaparin 40mg SC daily Heparin 5000-7500 SC Q 8-12h Modify recommendations based on extremes of body weight, severe thrombocytopenia (i.e. platelet counts of $10,000 \times 10^9$ per L or $25,000 \times 10^9$ per L) or deteriorating renal function.	Low-molecular-weight heparin (LMWH) or fondaparinux over unfractionated heparin (UFH); AND we recommend LMWH, fondaparinux, or UFH, over a direct oral anticoagulant (DOAC).
In acutely ill patients, should pharmacologic prophylaxis be intensified?	NO	NO		YES Intermediate dose LMWH may be reasonable in non-ICU hospitalized COVID-19 patients.	NO
Pharmacologic Prophylaxis in critical illness	There is insufficient data to recommend for or against the use of increasing anticoagulant doses. LMWH or UFH may be preferred due to shorter half-lives, ability to be administered intravenously or subcutaneously, and fewer drug-drug interactions compared with oral anticoagulants.	Use standard doses/regimens: Enoxaparin SC 40mg daily Dalteparin 5000 units SC daily Heparin 5000 units twice to three times SC daily if renal dysfunction present (CrCl < 30 ml/min)	Suggest increased doses: Enoxaparin 40 mg subcutaneous twice daily, Enoxaparin 0.5 mg/kg subcutaneous twice daily, Heparin 7500 units subcutaneous three times daily, or Low-intensity heparin infusion	Use standard prophylactic doses of UFH or LMWH. An intermediate dose can be considered in high risk ICU patients: Enoxaparin 40mg once to twice daily Enoxaparin 0.5mg/kg once to twice daily Prophylactic or treatment dose DOAC Heparin 5000-7500 units Q8-12h Note: treatment-doses heparin should not be considered for primary prevention	Use standard dose anticoagulant thromboprophylaxis over intermediate or full treatment dosing, per existing guidelines. Suggest LMWH over UFH. AND LMWH or UFH over fondaparinux or a DOAC.
Pharmacologic and mechanical thromboprophylaxis		YES Combination in severe COVID-19 is reasonable.	YES Combination in critically ill patients is reasonable.	YES	NO

	NIH (5/2020)	JACC (4/2020)	Anticoagulation Forum (5/2020)	ISTH (5/2020)	CHEST (6/2020)
Role of Antiplatelet Therapy in Arterial Thrombosis Prevention	NO Follow usual standard of care for patients without COVID-19.	NO Follow usual standard of care for patients without COVID-19. If DIC is suspected or confirmed without overt bleeding, individualize care for patients on dual antiplatelet (DAPT) (e.g. percutaneous coronary intervention within the past 3 months or recent myocardial infarction. It is reasonable to continue DAPT if platelet count >50,000; reduce to single antiplatelet therapy if platelet count >25,000 but <50,000; and discontinue			NO We recommend against the use of antiplatelet agents for venous thromboembolism prevention.
Role for discharge/ extended pharmacological prophylaxis	LIMITED May be considered in patients who are at low risk for bleeding and high risk for VTE <u>High Risk Criteria:</u> Modified IMPROVE-VTE score ≥ 4 ; or Modified IMPROVE-VTE score ≥ 2 and D-dimer level >2 times the upper limit of normal; or Age ≥ 75 years; or Age >60 years and D-dimer level >2 times the upper limit of normal; or Age 40 to 60 years, D-dimer level >2 times the upper limit of normal, and previous VTE event or cancer <u>Regimens:</u> rivaroxaban 10 mg daily for 31 to 39 days betrixaban 160 mg on Day 1, followed by betrixaban 80 mg once daily for 35 to 42 days	LIMITED Routine screening for (individualized) VTE risk is reasonable for consideration of pharmacological prophylaxis for up to 45 days post-discharge for those with moderate or severe COVID-19 and suspected or confirmed DIC. Those with elevated VTE risk may include patients with an elevated D-dimer >2 times the upper normal limit.	LIMITED Use a standardized patient selection approach that mirrors clinical trial populations as closely as possible and that involves the patient in the decision-making process. If post-discharge prophylaxis is reasonable, use an adequately studied and/or approved agent such as betrixaban, or rivaroxaban, or enoxaparin (adjusted as need based on weight, renal/liver function, and drug-drug interactions) and limit the total duration as used in the clinical trials (i.e. enoxaparin 6-14 days; rivaroxaban 31-39 days; betrixaban 35-42 days).	YES Either LMWH or a DOAC (i.e. rivaroxaban or betrixaban) can be used for extended-duration thromboprophylaxis The duration of post-discharge thromboprophylaxis can be 14 days at least and up to 30 days.	NO

The background of the slide is a microscopic image. It features several red blood cells, which are biconcave discs, scattered across the field. On the right side, there is a large, blue, spherical particle with a textured surface, resembling a virus or a large protein complex. This particle is covered with numerous small, red, protruding structures and some smaller yellow dots. The overall color palette is dominated by reds and oranges, with the blue particle providing a strong contrast.

Coagulopatía y Tromboembolismo en Poblaciones Especiales

ISTH Webinar: H Academy. & Jennifer Davila F. 06/16/20; 303680

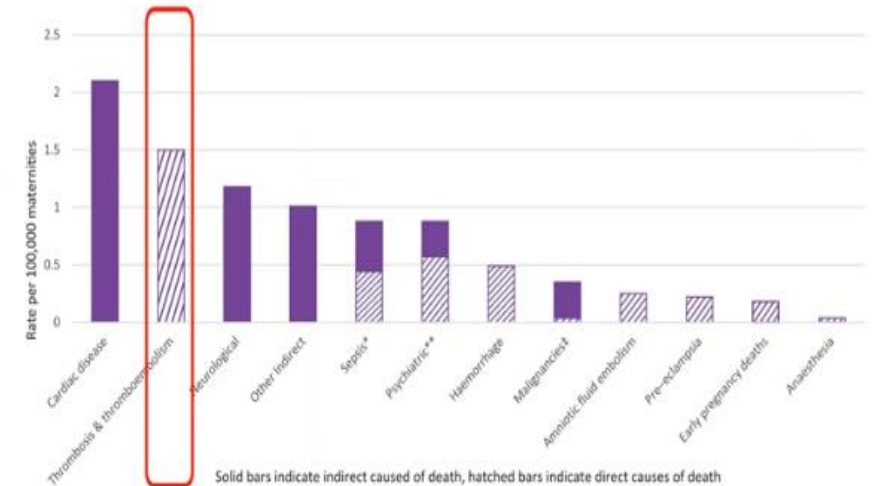
Mujeres embarazadas con COVID-19 +

- Parece afectar a mujeres embarazadas de manera similar a la población general.
- VTE es una las principales causas de mortalidad en mujeres embarazadas sin COVID-19.
- COVID-19 + es factor de riesgo adicional para VTE relacionado a embarazo/parto.

- Leading cause of maternal mortality
- Long-term consequences



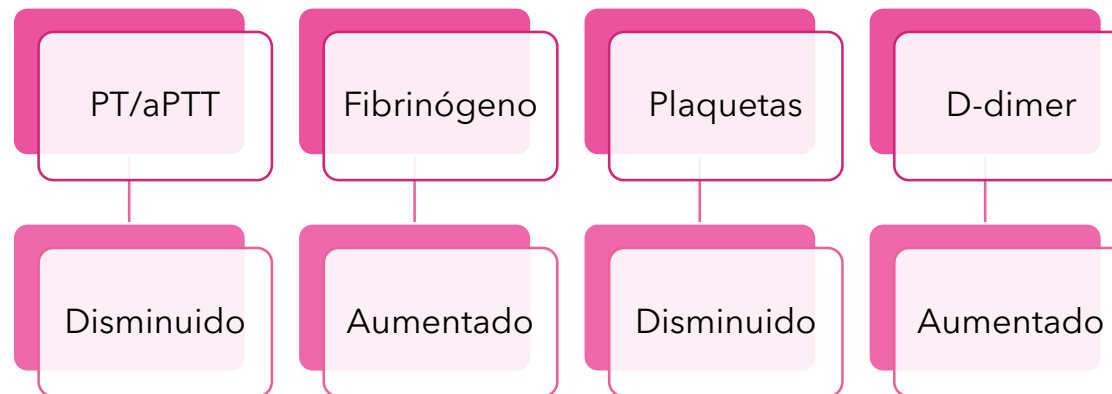
Illustration by Renata Donciu



Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(6):1302-1309
Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2015-17. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2019.

Mujeres embarazadas con COVID-19 +

- Data relacionada a esta población específica es escasa.
- Parámetros normales de coagulación durante embarazo



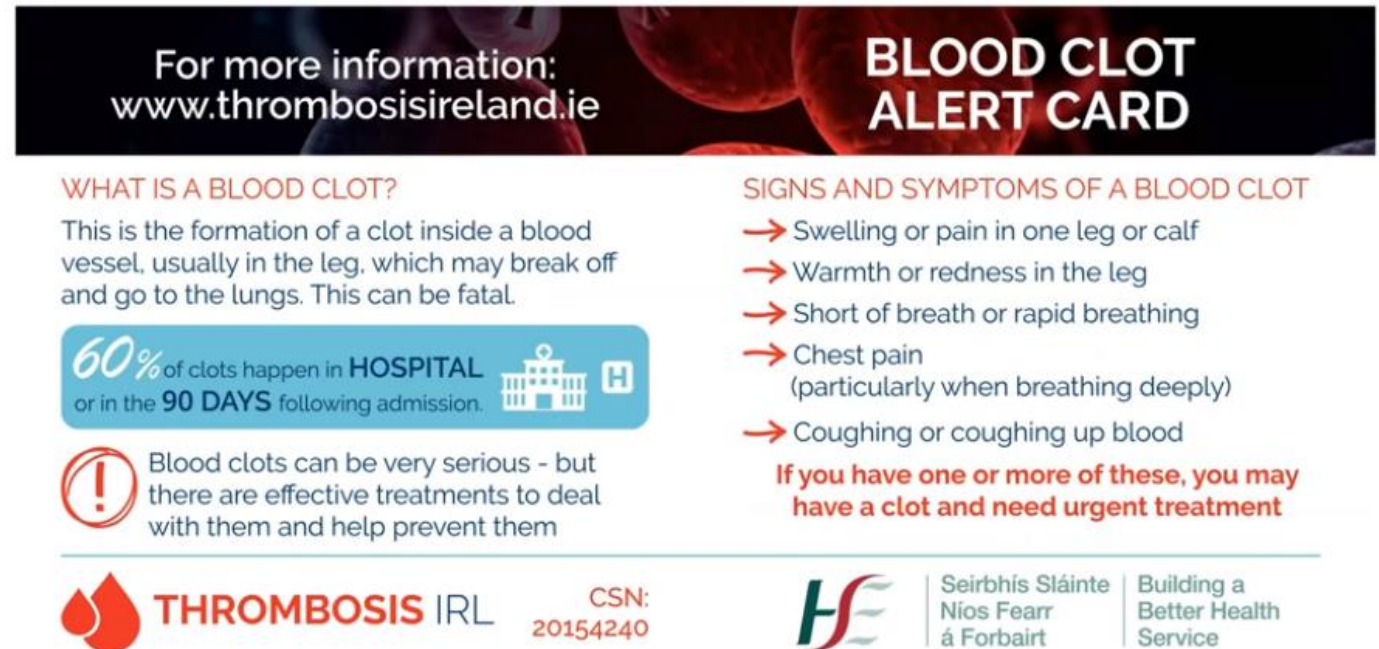
- Se desconoce si hay diferencia entre estado pro-trombótico de embarazo y el provocado por COVID-19.

Mujeres embarazadas con COVID-19 +

- Podría estar mediado por la placenta
 - Basado en información obtenida de un grupo selecto de mujeres embarazadas (n=36) (16 en Chicago, IL y 20 en NY)
 - Vascularización de la placenta anormal o lesionada
 - Trombosis en algunos vasos sanguíneos grandes
 - Basado en información obtenida de un grupo selecto de mujeres embarazadas (n=36) (16 en Chicago, IL y 20 en NY)

Mujeres embarazadas con COVID-19 +

- Importancia de la educación en el post-parto y en el alta
- Ejemplo (Irlanda)



For more information:
www.thrombosisireland.ie

BLOOD CLOT ALERT CARD

WHAT IS A BLOOD CLOT?
This is the formation of a clot inside a blood vessel, usually in the leg, which may break off and go to the lungs. This can be fatal.

60% of clots happen in **HOSPITAL** or in the **90 DAYS** following admission.

! Blood clots can be very serious - but there are effective treatments to deal with them and help prevent them

SIGNS AND SYMPTOMS OF A BLOOD CLOT

- Swelling or pain in one leg or calf
- Warmth or redness in the leg
- Short of breath or rapid breathing
- Chest pain (particularly when breathing deeply)
- Coughing or coughing up blood

If you have one or more of these, you may have a clot and need urgent treatment

 **THROMBOSIS** IRL CSN: 20154240

 Seirbhís Sláinte Níos Fearr á Forbairt Building a Better Health Service

Mujeres embarazadas con COVID-19 +

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasis: Prevención de VTE en COVID-19/embarazo

Prophylaxis of VTE for Pregnant Women during the COVID-19 pandemic

- Update VTE risk assessment.
- Remember 3rd trimester and puerperium period are riskier for VTE

ASYMPTOMATIC

without SARS-CoV-2 Exposure

Mobilisation and avoidance of dehydration
Risk assesment for VTE in pregnancy and puerperium
Aid tools:
<http://www.anticoagulacionyembarazo.com/>
<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>

SARS-CoV-2 Exposure
Close contact with a confirm case of SARS-CoV-2

If test for SARS-CoV-2: wait for the result and act accordingly
Re-assess for VTE risk factors in pregnancy and puerperium
Inform about symptoms and give recommendations for isolation at home
Instruct the patient to contact healthcare center or maternity unit if symptoms appear

Mujeres embarazadas con COVID-19 +

© 2020 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Use of heparins during pregnancy

Heparin	Dose level	Dose
LMW heparin	Prophylactic*	Enoxaparin 40 mg SC once daily
		Dalteparin 5000 units SC once daily
	Intermediate†	Enoxaparin 40 mg SC once daily, increase as pregnancy progresses to 1 mg/kg once daily
		Dalteparin 5000 units SC once daily, increase as pregnancy progresses to 100 units/kg once daily
	Therapeutic	Enoxaparin 1 mg/kg SC every 12 hours
		Dalteparin 100 units/kg SC every 12 hours
Unfractionated heparin	Prophylactic	5000 units SC every 12 hours
	Intermediate†	First trimester: 5000 to 7500 units SC every 12 hours
		Second trimester: 7500 to 10,000 units SC every 12 hours
		Third trimester: 10,000 units SC every 12 hours
	Therapeutic	Can be given as a continuous IV infusion or a SC dose every 12 hours. Titrated to keep the aPTT in the therapeutic range.

Doses apply to pregnant women receiving heparin for venous thromboembolism prophylaxis. Therapeutic dose level refers to doses used both for prophylaxis in individuals at especially high risk and for treatment of venous thromboembolism. This dosing table should **not** be used in women with prosthetic heart valves. Refer to the UpToDate topic on anticoagulant use in pregnancy for details of administration and monitoring. Refer to UpToDate topics on specific pregnant patient populations for other dosing recommendations (eg, prosthetic heart valve, atrial fibrillation, treatment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism).

LMW: low molecular weight; SC: subcutaneously; IV: intravenous; aPTT: activated partial thromboplastin time; ACCP: American College of Clinical Pharmacy; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists.

* Prophylactic dosing may require modifications for extremes of body weight; refer to the UpToDate table on LMW heparin dosing in obesity for details.

† Our "intermediate" dose level differs from that used in society guidelines (eg, ACCP, ACOG). Some clinicians prefer to use a different "intermediate" dose level such as enoxaparin 40 mg SC every 12 hours; however, this entails a significant increase in the number of injections over the course of the pregnancy.

Registro de ISTH para Coagulopatía Asociada a COVID-19 y Embarazo



Dr Maha Othman, othman@queensu.ca

Dr. A Kinga Malinowski, Ann.Malinowski@sinaihealth.ca

Project coordinator: Dr. Sajida Kazi, sajida.kazi@doctors.net.uk

Objectives:

- 1-To examine coagulopathy in COVID-19 affected pregnancies and their potential link to disease severity
- 2-To examine VTE events in COVID-19 affected pregnancies and their potential link to disease severity
- 3-To study the hemostatic parameters in women with COVID-19, during each trimester of pregnancy
- 4-To study the hemostatic parameters in women with COVID-19, during the postpartum period
- 5-To assess the effects of COVID-19 related coagulopathy on maternal and fetal/neonatal outcomes
- 6-To evaluate the use/effects of therapies such as LMWH, Steroids for acceleration of fetal lung maturity, antibiotics/antivirals

Pacientes pediátricos

- Trombosis pediátrica (en ausencia de COVID-19)
 - Epidemiología
 - < 1 año: 20% de VTE pediátrico
 - 11-18 años: 50% de VTE pediátrico
 - Población pediátrica está a riesgo de desarrollar síndrome post-trombótico
 - Incidencia: 3-70%
 - Posibles causas (factores de riesgo)
 - Cateter Venoso Central (CVC), cirugía, uso de corticoesteroides, enfermedad cardíaca congestiva
 - 80% de trombosis son relacionadas a presencia de CVC

Pacientes pediátricos y COVID-19 +

- COVID-19 es menos severo en niños que en adultos
 - 6% de niños tienen enfermedad severa vs 26% de adultos
 - 73% de niños presentan fiebre, tos y falta de respiración vs 93% de adultos (Edad: 18-64 años)

Pacientes pediátricos y COVID-19 +

- Síndrome Inflamatorio Multisíntoma - Niños (MIS - C)
 - Londres
 - 8 pacientes (7/8 diarrea, dolor abdominal, fiebre)
 - Todos fueron admitidos a cuidado intensivo
 - 3 fueron COVID-19 + y 5 tuvieron exposición directa a COVID-19
 - 1 muerte
 - Francia/Suiza
 - 35 niños afectados (Marzo 22, 2020 - Abril 30, 2020)
 - New York
 - Mayo 2020: Publicación de Alerta de Salud sobre MIS-C y COVID-19

COVID-19 y MIS-C en Hospital de Niños de Montefiore (CHAM), New York

- Data pendiente de publicación
 - 115 pacientes admitidos (2 semanas - 21 años) (3/16/20 - 5/21/20)
 - 15 transferidos a Unidad de Cuidado Intensivo
 - Régimen de Anticoagulación COVID-19: < 21 años
 - En admisión
 - D-dimer, PT/PTT, Fibrinógeno, AT3, CBC, BUN/CR
 - Trombopprofilaxis para todo paciente admitido COVID-19 +
 - Obesidad: dosificación por peso y anti-Xa (dosis máxima: 150mg)
 - Meta de anti-Xa: 0.2 - 0.4 unidades/mL
 - Si D-dimer < 5µg/mL o Requisito de Oxígeno < 5L cánula nasal o < 7 años
 - Continuar trombopprofilaxis
 - Si D-dimer > 5µg/mL o comprometido respiratoriamente
 - Aumentar a dosis terapéutica (Meta de anti-Xa: 0.6-1.1 unidades/mL)
 - Alta a la casa
 - Continuar anticoagulación por 2 semanas



Resistencia a heparina

Nomogram for adjusting unfractionated heparin in adults using anti-factor Xa activity *or the aPTT**

Bolus: 80 units/kg (using total body weight) Maximum = 10,000 units		
Initial infusion rate: 18 units/kg/hr (using total body weight) Maximum = 2000 units/hr		
If using anti-factor Xa activity* (IU/mL)	Response	If using aPTT* (seconds) ¶
0.00 to 0.09	■ Bolus 25 units/kg ■ Increase infusion by 3 units/kg/hr ■ Repeat assay in 6 hours	<40
0.10 to 0.19	■ Increase infusion by 2 units/kg/hr ■ Repeat assay in 6 hours	40 to 49
0.20 to 0.29	■ Increase infusion by 1 unit/kg/hr ■ Repeat assay in 6 hours	50 to 69
0.30 to 0.7	■ NO CHANGE (within therapeutic range) ■ Repeat assay in 6 hours ■ Once therapeutic for two assays, may change to once daily assays	70 to 110 ¶
0.71 to 0.79	■ Decrease infusion by 1 unit/kg/hr ■ Repeat assay in 6 hours	111 to 120
0.80 to 0.89	■ STOP INFUSION for 1 hour, then decrease by 2 units/kg/hr ■ Repeat assay 6 hours after restarting the infusion	121 to 130
0.90 to 0.99	■ STOP INFUSION for 1 hour, then decrease by 3 units/kg/hr ■ Repeat assay 6 hours after restarting the infusion	131 to 140
1.00 to 1.09	■ STOP INFUSION for 2 hours, then decrease by 4 units/kg/hr ■ Repeat assay 6 hours after restarting the infusion	141 to 150
≥1.10	■ STOP INFUSION for 2 hours, then decrease by 5 units/kg/hr and notify clinician ■ Repeat assay 6 hours after restarting the infusion	>150

This is one example of a weight-based heparin dosing nomogram using either anti-factor Xa activity **or** activated partial thromboplastin time (aPTT) for therapeutic heparin dosing (eg, for acute venous thromboembolism). All doses are based on actual body weight in kilograms. The initial and subsequent bolus doses, infusion rate changes, as well as dosing intensity based on the indication for unfractionated heparin (eg, venous thromboembolism, stroke, acute coronary syndrome) should be established separately for each institution. Refer to UpToDate for additional details.

aPTT: activated partial thromboplastin time; IU: international units.

* Only one measurement (the anti-factor Xa activity level **or** the aPTT) should be used; they are rarely concordant.

¶ The therapeutic ranges for the aPTT (corresponding to an anti-factor Xa activity of 0.3 to 0.7 IU/mL) are dependent on local reagents and instrumentation and must be established by each individual institution.

Courtesy of Allison E. Burnett, PharmD, PhC, CACP.

¿Resistencia a heparina en COVID-19?

- Resistencia a heparina se define como requisito de dosis bien altas de UFH para llegar a niveles terapéuticos de aPTT o anti-Xa
- Poca data disponible, enfocada en pacientes en cuidado intensivo.
- Resistencia a heparina se ha visto anteriormente en pacientes críticamente enfermos.
- Conclusión → pacientes que reciben UFH con aPTT de base prolongado o con resistencia a heparina, se debe guiar la toma de decisiones clínicas en niveles de anti-Xa y no de aPTT.



COVID-19 y Sangrado

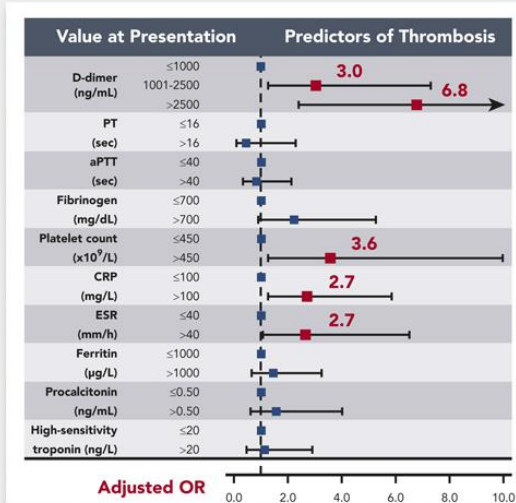
Sociedad Americana de Hematología

- La data disponible sugiere que la **incidencia de sangrado en pacientes COVID-19 + es baja** a pesar de alteraciones en los parámetros de coagulación.
- El uso de cuidado de soporte, incluyendo transfusión de productos de sangre, debe ser individualizado y NO basarse exclusivamente en resultados de laboratorio únicamente.
 - En pacientes que no están activamente sangrando, no hay evidencia que corregir los parámetros de laboratorio mejora los resultados clínicos.
 - Uso debe ser reservado para sangrado activo clínicamente significativo, necesidad de procedimiento invasivo o alto riesgo de sangrado por factores independientes.

400 hospital-admitted patients with COVID-19 (144 critically ill)

CLOTTING

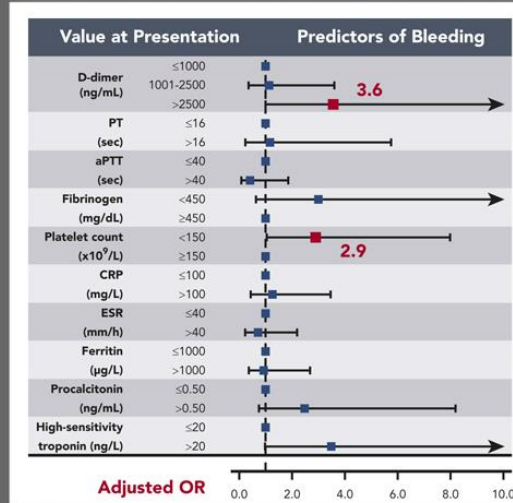
4.8%
critically ill
Confirmed VTE



Overall thrombotic complications **9.5%**
critically ill **18.1%**

BLEEDING

Overall bleeding events **4.8%**
critically ill **7.6%**



Major Bleeding
5.6%
critically ill **2.3%**

COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection

- Además de complicaciones trombóticas, sangrado es una causa significativa de mortalidad en pacientes COVID-19 +.
- Elevación de D-dimer, en admisión, fue predictivo de sangrado, trombosis, enfermedad crítica y muerte en pacientes COVID-19 +.
- Tasa de sangrado fue 4.8% (21 eventos de sangrado en 19 pacientes).

Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19

- Estudio retrospectivo (n=33) de pacientes COVID-19 + con imágenes neurológicas positivas para hemorragia intracraneal (ICH).
- Edad promedio: 61.6 años (rango: 37-83)
- 21.2% féminas
- Hemorragia parenquimal con efecto masivo ocurrió en 5 pacientes (15.2%) con 100% de mortalidad.
- 22 pacientes recibieron dosis terapéuticas de anticoagulación y 3 recibieron dosis profiláctica PREVIO al descubrimiento del ICH.

Table 2

Anticoagulation and antiplatelet therapy for all patients with intracranial hemorrhage. Data is presented as *n* (%) unless otherwise specified.

Parameter	Total (<i>n</i> = 33)	Large hemorrhage with herniation (<i>n</i> = 5)	Other hemorrhages (<i>n</i> = 28)
Supratherapeutic anti-factor Xa or PTT within 72 h prior to bleed	15 (45.5)	4 (80)	11 (39.3)
Anticoagulation prior to bleed [*]			
Therapeutic dose	22 (66.7)	5 (100.0)	17 (60.7)
Unfractionated heparin, <i>n</i>	21	5	16
Enoxaparin, <i>n</i>	4	0	4
Argatroban, <i>n</i>	3	0	3
Prophylactic dose	3 (9.1)	0 (0)	3 (10.7)
Anticoagulation prior to admission	2 (6.1)	0 (0)	2 (7.1)
None	6 (18.2)	0 (0)	6 (21.4)
Indication for Inpatient Anticoagulation			
Elevated D-dimer	18 (72.0)	3 (60.0)	15 (75.0)
Thrombus	4 (16.0)	2 (40.0)	2 (10.0)
Standard prophylaxis	3 (12.0)	0 (0)	3 (15.0)
Antiplatelet therapy prior to bleed			
None	22 (66.7)	3 (60)	19 (67.9)
Aspirin alone	7 (21.2)	1 (20)	6 (21.4)
Aspirin and clopidogrel	2 (6.1)	0 (0)	2 (7.1)
Cilostazol alone	1 (3.0)	0 (0)	1 (3.6)
Clopidogrel alone	1 (3.0)	1 (20)	0 (0.0)

^{*}Therapeutic dose numbers sum to more than the number of patients receiving therapeutic anticoagulation as patients received multiple types of therapeutic anticoagulation at different periods of their hospitalization.



Rol del farmacéutico

Hospital



Evaluación de expediente médico y/o reconciliación de medicamentos.

Recomendar tromboprofilaxis en todo paciente admitido que sea candidato.

Recomendar el anticoagulante más conveniente basado en características específicas de cada paciente.

Ambulatorio



Verificar/confirmar dosis apropiada de anticoagulante.

Identificar interacciones droga-droga.

Orientar sobre posibles interacciones con medicamentos OTC.



Hospital



Hacer recomendaciones apropiadas de dosificación.
Identificar interacciones droga-droga.

Asistir a persona medico/enfermería en la interpretación de niveles anti-Xa en el monitoreo de heparinas.

Contestar dudas/preguntas relacionadas a anticoagulantes o cualquier otro medicamento.

Ambulatorio



Despachar anticoagulante apropiadamente.

Educación al paciente y/o cuidador.

Recalcar importancia de monitoreo para signos y síntomas de sangrado y/o coágulo y la importancia de visitar la Sala de Emergencia y comunicarse con su medico primario si alguno de estos ocurre.



Anticoagulation FORUM



Recursos

- AC Forum
 - Webinars y Educaciones Continuas gratuitas
 - Acceso a material sobre manejo de anticoagulación durante la pandemia
- ISTH Academy
 - Acceso abierto y gratuito a recursos sobre COVID-19

Agradecimientos

- Dra. Ruth M. Pérez Martínez,
PharmD
- Dra. Sacha Rivera Sárate,
PharmD, BCGP



Referencias

- *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. (2020). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>
- Dhama, K., et.al. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4), 1-10. <https://doi.org/10.1128/cmr.00028-20>
- Clerkin, K.J., Fried, J.A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J.M., Masoumi, A., ... & Uriel, N.(in press). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M.L., Lely, A.T., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of pathology*, 203(2), 631-7.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R.S., & Li, F. (2020). Receptor recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of virology*, 94(7), e00127-20.
- Krüger-Genge, A., Blocki, A., Franke, R. P., & Jung, F. (2019). Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4411. <https://doi.org/10.3390/ijms20184411>
- Guzik, T.J., Mohiddin, S.A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli-Berg, F.M., ... & McInnes, I.B.(in press). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular research*. doi:10.1093/cvr/cvaa106
- Bickdeli, B. et.al. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950-2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Iba, T., Levy, J.H., Warkentin, T.E., Thachil, J., van der Poll, T., & Levi, M. (2019). Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 17(11), 1989-94. DOI: 10.1111/jth.14578
- [GUIDELINE and evidence for the CALCULATOR] Levi, M., Toh, C.H., Thachil, J., & Watson, H.G. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *British journal of haematology*, 145(1), 24-33.
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 178, 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- *COVidIVERmectin: Ivermectin for Treatment of Covid-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov*. (2020). ClinicalTrials.Gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04438850>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054-62.

Referencias

- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Panigada, M., Bottino, N., Tagliabue, P., Grasselli, G., Novembrino, C., Chantarangkul, V., ... & Tripodi, A.(in press). Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* doi:10.1111/jth.14850
- Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z.(in press). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* doi:10.1111/jth.14859
- Klok, F.A., Kruip, M.J.H.A., van der Meer, N.J.M., Arbous, M.S., Gommers, D.A.M.P.J., Kant, K.M., ... & Endeman, H.(in press). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research.* doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Lodigiani, C., Lapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., & Sandri, M. T. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research.*
- Oxley, T.J., Mocco, J., Majidi, S., Kellner, C.P., Shoirah, H., Singh, I.P., ... & Fifi, J.T.(in press). Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *The New England journal of medicine.* doi:10.1056/NEJMc2009787
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* Published online July 20, 2020. doi:10.1001/jama.2020.13372
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH,* 18(5), 1094-9.
- Liu et al, Clin Chim Acta 2012; (2) Abbassi-Ghanavati et al, Obstet Gynecol 2009
- White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit [published correction appears in J Thromb Thrombolysis. 2020 Jun 22;:]. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):287-291. doi:10.1007/s11239-020-02145-0
- COVID-19 and Coagulopathy - Hematology.org. (2020). COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>
- Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500. doi:10.1182/blood.202006520
- Dogra S, Jain R, Cao M, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104984. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984



Información de contacto

Dudas o preguntas

- litzalee.camacho-vega@va.gov