

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

# ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Tromboprofilaxis farmacológica  
frente a no trombofilaxis para el  
tratamiento de pacientes  
hospitalizados con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID  
N°08

Fecha de realización: 15 Junio de 2021

Fecha de última actualización: 15 Junio de 2021



Ministerio de Salud  
Argentina

## RESUMEN EJECUTIVO

### Anticoagulación en dosis de tromboprofilaxis frente a no usar anticoagulantes en pacientes hospitalizados con COVID-19

Efectos en la salud	No existe evidencia directa sobre el uso de anticoagulantes en dosis profilácticas en comparación con el no uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados con COVID-19 severa o crítica. Sin embargo, se considera que el cuerpo de evidencia que sustenta el uso de anticoagulantes en dosis profilácticas para pacientes hospitalizados por enfermedad aguda, aplica a pacientes con COVID-19.	
Implementación: barreras y costo comparativo	Los anticoagulantes se encuentran aprobados por la agencia regulatoria de Argentina para su uso en pacientes hospitalizados con patologías graves y críticas. El costo comparativo es bajo si se utiliza heparina no fraccionada.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones a favor del uso de anticoagulantes en dosis profilácticas para pacientes hospitalizados por COVID-19.	

### PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

<p>No existe evidencia directa que informe acerca de esta comparación en pacientes con COVID-19. Sin embargo, se considera que el cuerpo de evidencia que sustenta el uso de anticoagulantes en dosis profilácticas para pacientes hospitalizados por enfermedad aguda aplica a pacientes con COVID-19.</p> <p>El costo comparativo del uso de anticoagulantes en dosis de profilaxis es bajo si se utiliza heparina no fraccionada.</p> <p>Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones a favor del uso de anticoagulantes en dosis profilácticas para pacientes hospitalizados por COVID-19.</p>	
---	--

## Anticoagulantes en dosis intermedias o completas frente a anticoagulantes en dosis de trombopprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19

Efectos en la salud	En pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada, severa o crítica los anticoagulantes en dosis intermedias o completas probablemente no reducen la mortalidad en comparación con las dosis profilácticas (certeza moderada ⊕⊕⊕○). Los anticoagulantes en dosis completas probablemente reducen los eventos tromboembólicos en comparación con dosis profilácticas (certeza moderada ⊕⊕⊕○) pero a expensas de un aumento en el riesgo de sangrado mayor (certeza moderada ⊕⊕⊕○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	Los anticoagulantes se encuentran aprobados por la agencia regulatoria de Argentina para su uso en pacientes hospitalizados con patologías graves y críticas. El costo comparativo del uso de dosis completa o intermedia frente a profiláctica es elevado, debido a que para este último caso el uso de heparina no fraccionada es la práctica habitual.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones en contra del uso de anticoagulantes en dosis intermedias o completas en comparación con dosis profilácticas para pacientes hospitalizados con COVID-19 que no tienen sospecha o confirmación de tromboembolismo venoso.	

### PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

<p>Los anticoagulantes en dosis intermedias o completas probablemente no reducen la mortalidad en comparación con dosis profilácticas en esta población.</p> <p>El costo comparativo del uso de dosis completa o intermedia frente a profiláctica es elevado, debido a que para este último caso el uso de heparina no fraccionada es la práctica habitual.</p> <p>Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones en contra del uso de anticoagulantes en dosis intermedias o completas en comparación con dosis profilácticas para pacientes hospitalizados con COVID-19 que no tienen sospecha o confirmación de tromboembolismo venoso.</p>	
---	--

## GRUPO DE TRABAJO

**Grupo Actualización COVID-19:** Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

**Supervisión CONETEC:** Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

**Contacto:** [conetec.msal@gmail.com](mailto:conetec.msal@gmail.com)

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

## CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.<sup>1</sup> El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 11 junio del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 4.000.000 casos confirmados y 83.941 muertes.<sup>1,2</sup>

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento, aunque los esteroides sistémicos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones antivirales, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones o adecuar dosis a potenciales complicaciones.

El presente informe pretende evaluar si el empleo de anticoagulantes en dosis de trombopprofilaxis (ej. enoxaparina 40mg por día), dosis intermedias (ej. enoxaparina 1mg/kg por día) o dosis completas (ej. enoxaparina 1mg/kg cada 12 horas), resulta seguro y conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

# INTRODUCCIÓN

La evidencia actual muestra que la infección por el SARS-CoV-2 progresa en diferentes etapas. Los síndromes de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se observan en una proporción significativa de los pacientes frágiles, aproximadamente después de la segunda semana desde la infección, y no se relacionan sólo con la replicación viral no controlada, sino también con la respuesta del huésped.<sup>1</sup>

Desde el inicio de la pandemia se ha observado un alto número de eventos tromboembólicos venosos en pacientes hospitalizados por COVID-19 críticamente enfermos.<sup>3</sup> Paralelamente, los niveles elevados de dímero D han sido reconocidos como un sello distintivo de las infecciones graves por COVID-19 y están fuertemente asociados con los riesgos de desarrollar el SDRA, el ingreso a la unidad de cuidados intensivos y a la muerte.<sup>4</sup>

Existe una interacción compleja entre la liberación de citocinas proinflamatorias, el aumento de la disfunción/daño endotelial y la posible coagulopatía inducida por sepsis durante la fase aguda de la enfermedad, que en casos graves puede aumentar el riesgo de trombosis.<sup>5</sup> El aumento de las características protrombóticas de COVID-19 probablemente se deba a hipoxemia grave y prolongada que estimula la trombosis, a la elevación de citocinas en pacientes críticamente enfermos y a un presunto papel de los fenómenos trombóticos pulmonares locales. Se presume que la disfunción endotelial pulmonar protrombótica conduce a una inflamación aguda grave (a través de la liberación de complemento y citocinas) y la activación de la coagulación sanguínea con micro trombosis vascular que desencadena una coagulopatía más severa, lo que podría conducir a una coagulación intravascular diseminada (CID).<sup>5</sup> Si esto está relacionado o no con un estado protrombótico específico asociado con COVID-19 es posible, pero aún no existe certeza suficiente.

Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria, basada en evidencia proveniente de revisiones sistemáticas vivas y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica para brindar parámetros actualizados y balanceados que sean de utilidad para la toma de decisiones en los diferentes niveles de gestión.

## OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del uso de anticoagulantes para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

# MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

## EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma Love de Epistemonikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.<sup>6</sup> De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica.<sup>7,9-11</sup> Se seleccionaron “Mortalidad”, “eventos tromboembólicos” y “sangrado mayor” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad. Para confeccionar las conclusiones sobre el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin.<sup>12</sup>

## IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares. Con el objetivo de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, se utilizó como comparador al tratamiento con dexametasona, que ha demostrado ser una intervención accesible y de beneficios importantes en el contexto analizado.

## RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.<sup>13</sup>

## CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días)	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología
	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		

Conclusiones globales	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación</li> </ul>	<p>Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación</li> <li>• Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación</li> </ul>	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud</li> <li>• Balance incierto en los efectos en salud</li> <li>• Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación</li> <li>• Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación</li> </ul>
-----------------------	--	--	---

## ACTUALIZACIÓN CONTINUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.



# RESULTADOS

## EFFECTOS EN LA SALUD

### Anticoagulación en dosis de trombopprofilaxis frente a no usar anticoagulantes en pacientes hospitalizados con COVID-19

No se identificaron revisiones sistemáticas vivas que contengan información actualizada acerca del uso de anticoagulantes en dosis de trombopprofilaxis frente al NO uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados con COVID-19. Sin embargo, consideramos que el cuerpo de evidencia que sustenta el uso de anticoagulantes en dosis profilácticas para pacientes hospitalizados cursando enfermedades agudas, aplica a pacientes hospitalizados por COVID-19.<sup>5,14</sup>

#### Pacientes con enfermedad moderada, severa o crítica

No existe evidencia directa sobre el uso de anticoagulantes en dosis profilácticas en comparación con el no uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados con COVID-19 severa o crítica. Sin embargo, se considera que el cuerpo de evidencia que sustenta el uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados por enfermedad aguda, aplica a pacientes con COVID-19.

### Anticoagulantes en dosis intermedias o completas frente a anticoagulantes en dosis de trombopprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19

Se identificaron dos revisiones sistemáticas vivas que cumplen con los criterios de inclusión del presente informe y que contienen información actualizada acerca la comparación entre dosis e intensidades de anticoagulación en pacientes hospitalizados con COVID-19:

	PAHO <sup>15</sup>	NMA Cochrane <sup>16</sup>
<b>AMSTAR-2</b>	MODERADA-ALTA CALIDAD	ALTA CALIDAD
<b>Última actualización</b>	27/05/2021	03/06/2021
<b>Análisis realizado</b>	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
<b>Certeza en la evidencia</b>	GRADE	GRADE
<b>Incluye toda la evidencia disponible</b>	SI	NO

Se identificaron 6 ECA que incluyeron 4677 pacientes hospitalizados por COVID-19 en los que se comparó la utilización de anticoagulantes en dosis profilácticas (ej. enoxaparina 40mg al día) contra dosis intermedias (ej. enoxaparina 1 mg/kg al día) o completas (ej. enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día).

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
<b>Bertoldi Lemos AC y cols. 2020</b> <sup>17</sup> (HESACOVID trial)	Pacientes críticos con COVID-19. N=20 N=10 asignados a HBPM en dosis terapéutica (enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) y N=10 asignados a dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg/día)	Edad media 56,5 ± 13 años, género masculino 80%, HTA 35%, DBT 35%, enfermedad coronaria 10%, inmunosupresión 5%	Esteroides 70%, hidroxicloroquina 25%, azitromicina 90%	BMJ: - PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: -
<b>Zarychanski R y cols 2020</b> <sup>18</sup> (REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC trial)	Pacientes con COVID-19 severos a críticos N=1089 N=532 asignados a HBPM en dosis terapéutica (enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) y N=557 asignados a dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg/día)	Edad media 61 ± 12,5 años, género masculino 70%, diabetes 32,7%, EPOC 24,1%, ERC 6,9%	Esteroides 79,3%, remdesivir 30,8%, tocilizumab 1,8%	BMJ: - PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: -
<b>Lawler PR y cols 2021</b> <sup>19</sup> (REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC trial)	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. N=2.219 N=1.171 asignados a HBPM en dosis terapéuticas (enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) y N=1.048 asignados a dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg/día)	Edad media 59 ± 14, género masculino 58,7%, HTA 51,8%, DBT 29,7%, EPOC 21,7%, ERC 6,9%, terapia inmunosupresora 9,7%	Esteroides 61,7%, remdesivir 36,4%, tocilizumab 0,6%	BMJ: - PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: -
<b>Sadeghipour P cols. 2021</b> <sup>20</sup> (INSPIRATION trial)	Pacientes con COVID-19 moderado a crítico. N=562 N=276 asignados a HBPM en dosis intermedias (enoxaparina 1 mg/kg al día) y N=286 asignados a dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg/día)	Edad mediana 62 ± 21, género masculino 57,8%, HTA 44,3%, DBT 27,7%, EPOC 6,9%.	Esteroides 93,2%, remdesivir 60,1%, lopinavir-ritonavir 1%, tocilizumab 13,2%	BMJ: - PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado

<b>Parepu P y cols. 2021</b> <sup>21</sup>	Pacientes con COVID-19 de severa a crítica. N=173 N=87 asignados a una dosis intermedia de HBPM (enoxaparina 1 mg/kg al día) y N=86 asignados a una dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg/día)	Edad promedio 64 ± 62 años, género masculino 56%, HTA 60%, DBT 37%, EPOC 23%, cardiopatía coronaria 31%, cáncer 12%, obesidad 49%	Esteroides 75%, remdesivir 61%, azitromicina 21%, plasma convaleciente 27%	BMJ: - PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
<b>Lopes RD y cols. 2021</b> <sup>22</sup>	Pacientes con COVID-19 severos NO críticos N=614 N=310 asignados a dosis terapéuticas (rivaroxabán oral a 20 mg o 15 mg/día para pacientes estables, o enoxaparina inicial 1 mg/kg dos veces al día o heparina intravenosa no fraccionada para pacientes clínicamente inestables, seguido de rivaroxaban) y N=304 asignados a dosis profilácticas con HBPM o heparina no fraccionada	Edad promedio 56,5 ± 14,5 años, 58% género masculino, HTA 50%, DBT 22%, enfermedad coronaria 5%, tabaquismo 21%	46% azitromicina, 77% otros antibióticos, 89% corticoides	BMJ: - PAHO: RoB bajo COVID-NMA Consortium: -

NR: no reporta; ATB=antibióticos, EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC=enfermedad renal crónica, HBPM=heparina de bajo peso molecular, HTA=hipertensión arterial, DBT=diabetes

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos de las distintas dosis de anticoagulantes para pacientes hospitalizados por COVID-19, según lo reportado por las revisiones identificadas.

**Población:** Pacientes hospitalizados con COVID-19

**Intervención:** Anticoagulantes en dosis intermedia (ej. enoxaparina 1 mg/kg al día) o dosis completa (ej. enoxaparina 1 m/kg dos veces al día)

**Comparador:** Anticoagulantes en dosis profiláctica (ej. enoxaparina 40 mg al día o heparina sódica 5000UI cada 12hs)

Desenlace	PAHO <sup>15</sup>	NMA Cochrane <sup>16</sup>	Conclusión	
Mortalidad al día 28	0% menos (desde 1,6% menos hasta 1,9% más)	0,3% menos (desde 6,6% menos hasta 6,3% más)	Anticoagulantes en dosis intermedia o completa probablemente no tiene diferencias en la mortalidad en comparación con dosis profiláctica	
	Moderada ⊕⊕⊕○	Baja ⊕⊕○○		
Eventos de tromboembolismo venoso (dosis intermedia)	0,1% más (desde 3,3% menos hasta 6,7% más)		Anticoagulantes en dosis intermedia podría no tener efecto en los eventos de tromboembolismo venoso en comparación con dosis profiláctica	
	Baja ⊕⊕○○			
Eventos de tromboembolismo venoso (dosis completa)	3,1% menos (desde 4,3% menos hasta 1,5% más)		Anticoagulantes en dosis completa probablemente disminuye los eventos de tromboembolismo venoso en comparación con dosis profiláctica	
	Moderada ⊕⊕⊕○			
Eventos de sangrado mayor	1,2% más (desde 0% menos hasta 3,1% más)	Anticoagulantes en dosis intermedia o completa probablemente aumenta los eventos de sangrado mayor		
	Moderada ⊕⊕⊕○			

### Consideraciones de subgrupo

Zarychanski y cols. reportaron los resultados de pacientes severos y críticos por separado sugiriendo que el uso de anticoagulantes en dosis completa podría resultar efectiva en pacientes con enfermedad no crítica, pero no en pacientes con enfermedad crítica.<sup>18</sup> Sin embargo, los resultados del estudio Lopes y cols., que incluyó mayoría de pacientes con enfermedad no-severa, determinan que dicho efecto diferencial posiblemente no sea real.<sup>22</sup>

### Anticoagulantes en dosis intermedias o completas frente a anticoagulantes en dosis de trombopprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19

Pacientes con enfermedad moderada, severa o crítica

<p>En pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada, severa o crítica los anticoagulantes en dosis intermedia o dosis completa probablemente no reducen la mortalidad en comparación con dosis profiláctica (certeza moderada ⊕⊕⊕○). Los anticoagulantes en dosis completa probablemente reducen los eventos tromboembólicos en comparación con dosis profiláctica (certeza moderada ○⊕⊕⊕) pero a expensas de un aumento en el riesgo de sangrado mayor (certeza moderada ○⊕⊕⊕).</p>	
---	--

## IMPLEMENTACIÓN

### Barreras y facilitadores

Los anticoagulantes de administración parenteral, como las heparinas utilizadas en pacientes hospitalizados (de bajo peso molecular y/o no fraccionada), se encuentran disponibles en Argentina y aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes hospitalizados. Las heparinas de bajo peso molecular deben utilizarse bajo estricto monitoreo en personas obesas o con enfermedad renal que presenten un ClCr <20 ml/min, debido a que puede ser difícil el control de la dosis apropiada y podrían presentar riesgo de eventos hemorrágicos mayores.<sup>23</sup>

### Costos

Para utilización de dosis profilácticas de anticoagulantes en pacientes internados, existe evidencia que sustenta el uso de heparina no fraccionada (cuya dosis es de 5000 U por vía subcutánea cada 8 o 12 horas) o bien heparinas de bajo peso molecular o heparinoides, por ejemplo, enoxaparina en dosis de 40 mg subcutánea una vez por día o 30 mg subcutánea cada 12 horas, dado que las diferencias en eficacia y seguridad entre estas dos opciones serían muy pequeñas.<sup>23</sup>

El frasco ampolla de heparina sódica de 5000 UI/ml por 5 ml tiene un precio de venta al público de AR\$ 955, siendo el costo de la profilaxis por paciente a 10 días de aproximadamente AR\$ 4.250. Mientras que, para la anticoagulación, donde en el estudio de Lopes y cols se utilizaron heparina no fraccionada en dosis inicial fijas de 333 unidades/kg y luego 250 units/kg cada 12 h o bien dosis ajustada de 5000 UI y luego 17.500 UI cada 12 hs de acuerdo con el kPTT, su costo por paciente de 80 kg a 10 días sería de aproximadamente AR\$ 15.280.<sup>22,24,29</sup>

Para la enoxaparina, su precio de venta al público a dosis profiláctica, que consta de una jeringa prellenada de 40 mg por día, sería de AR\$17.775 a los 10 días. La misma a dosis intermedia para una persona de 80 kg (enoxaparina 80 mg por día) sería de AR\$ 33.102 y para dosis completa (enoxaparina 80 mg prellenada 2 veces por día) de unos AR\$ 66.204 por 10 días de tratamiento.<sup>24</sup>

Costo de tratamiento con heparinas durante 10 días de acuerdo a esquema terapéutico:

Tipo de heparina	Costo dosis profilaxis	Dosis completa
Heparina no fraccionada (heparina sódica)	AR\$ 4.250	AR\$ 15.280
Enoxaparina	AR\$ 17.775	AR\$ 66.204

### Anticoagulación en dosis de tromboprofilaxis frente a no usar anticoagulantes en pacientes hospitalizados con COVID-19

Se encuentra aprobado por la agencia regulatoria de Argentina para su uso en pacientes hospitalizados. El costo comparativo del uso de dosis profiláctica es bajo si se utiliza heparina no fraccionada.

### Anticoagulantes en dosis intermedias o completas frente a anticoagulantes en dosis de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19

El costo comparativo del uso de dosis completa o intermedia frente a profiláctica es elevado, debido a que para este último caso el uso de heparina no fraccionada es la práctica habitual.

## RECOMENDACIONES

Se identificaron cinco recomendaciones que cumplen con los criterios de inclusión del presente informe:

	Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH) <sup>25</sup>	Guías Australianas <sup>7</sup>	Ministerio de Salud de Chile <sup>8</sup>	Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. OPS/IMS/EIH/COVID-19 <sup>26</sup>	Guía viva de manejo clínico de COVID-19. OMS <sup>27</sup>
<b>AGREE</b>	Alcance y propósito: 91,7% Rigor de desarrollo: 89,6% Independencia editorial: 91,7%	Alcance y propósito: 83,3% Rigor de desarrollo: 74% Independencia editorial: 70,8%	Alcance y propósito: 82% Rigor de desarrollo: 78% Independencia editorial: 80%	Alcance y propósito: 70% Rigor de desarrollo: 71% Independencia editorial: 60%	Alcance y propósito: 89% Rigor de desarrollo: 70% Independencia editorial: 46%
<b>Última actualización</b>	7 de Abril de 2021	18 de Enero de 2021	17 de Febrero de 2021	10 de Mayo de 2021	25 de Enero de 2021
<b>Metodología</b>	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE
<b>El cuerpo de evidencia utilizado se encuentra actualizado</b>	SI	SI	SI	SI	SI

A continuación, se describen las recomendaciones identificadas que cumplen con los criterios de inclusión de presente informe:

### Anticoagulación en dosis de tromboprofilaxis frente a no usar anticoagulantes en pacientes hospitalizados con COVID-19

	<b>Recomendación</b>	<b>Fuerza</b>	
Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH) <sup>22</sup>	Recomienda el uso de heparinas en dosis de tromboprofilaxis en pacientes con enfermedad aguda relacionada con COVID-19 que no tienen tromboembolismo venoso confirmado o sospechado.	Fuerte a favor	
Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. OPS/IMS/EIH/COVID-19 <sup>23</sup>	En pacientes críticos sin contraindicación a anticoagulantes, se recomienda usar profilaxis farmacológica como heparina de bajo peso molecular (HBPM), de acuerdo con los estándares locales e internacionales, para prevenir tromboembolismo venoso. Para aquellos pacientes con contraindicaciones, se sugiere utilizar profilaxis mecánica (dispositivo de compresión neumática intermitente).	Fuerte a favor	
Guías Australianas <sup>20</sup>	Se recomienda usar dosis profilácticas de anticoagulantes, preferiblemente HBPM (ej. enoxaparina 40 mg una vez al día o dalteparina 5000 UI una vez al día) en adultos con COVID-19 moderado, grave o crítico u otras indicaciones, a menos que exista una contraindicación, como como riesgo de hemorragia grave.	Fuerte a favor	

### Anticoagulantes en dosis intermedias o completas frente a anticoagulantes en dosis de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19

	<b>Recomendación</b>	<b>Fuerza</b>	
Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH) <sup>25</sup>	Sugiere el uso de anticoagulación de intensidad profiláctica sobre la de intensidad intermedia para pacientes con enfermedad crítica relacionada con COVID-19 que no tienen sospecha o confirmación de tromboembolismo venoso.	Condicional en contra de dosis altas o intermedias	
Guía viva de manejo clínico de COVID-19. OMS <sup>27</sup>	En pacientes hospitalizados con COVID-19, sin una indicación establecida de anticoagulación a dosis más altas, se sugiere administrar una dosis estándar de trombo profilaxis de anticoagulación en lugar de una dosis terapéutica o intermedia.	Condicional en contra de dosis altas o intermedias	

Guías Australianas <sup>7</sup>	Se sugiere no usar rutinariamente dosis terapéuticas de anticoagulantes en adultos con COVID-19 grave o crítico.  Nota: No hay ninguna indicación adicional para la dosificación terapéutica de anticoagulantes en adultos con COVID-19 grave o crítico más allá de las mejores prácticas estándar actuales.	Condicional en contra de dosis anticoagulante o intermedia	
Ministerio de Salud de Chile <sup>8</sup>	En personas hospitalizadas con COVID-19 e insuficiencia respiratoria grave, sin una trombosis demostrada, se sugiere profilaxis con dosis habituales de anticoagulantes por sobre el uso de dosis intermedias o altas.	Condicional en contra de dosis altas o intermedias	

### Anticoagulación en dosis de tromboprofilaxis frente a no usar anticoagulantes en pacientes hospitalizados con COVID-19

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones a favor del uso de anticoagulantes en dosis profilácticas frente a no usarlos para pacientes hospitalizados con COVID-19.

### Anticoagulantes en dosis intermedias o completas frente a anticoagulantes en dosis de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones en contra del uso de anticoagulantes en dosis intermedias o completas en comparación con dosis profilácticas para pacientes hospitalizados con COVID-19 que no tienen sospecha o confirmación de tromboembolismo venoso.

## CONCLUSIONES

Las complicaciones tromboembólicas en pacientes con COVID-19 son relativamente frecuentes. Para pacientes hospitalizados con afecciones médicas agudas, incluyendo pacientes con COVID-19, las pautas actuales recomiendan utilizar medidas de tromboprofilaxis frente a no usarlas. En relación con la intensidad o la dosis de anticoagulantes, el cuerpo de evidencia disponible muestra con moderada certeza, que los anticoagulantes en dosis intermedias (ej. enoxaparina 1mg/kg por día) o dosis completas (ej. enoxaparina 1mg/kg cada 12hs) probablemente no reducen la mortalidad en comparación con dosis profilácticas (ej. enoxaparina 40mg por día o heparina sódica 5000 UI cada 12hs). Las dosis completas de anticoagulantes probablemente reduzcan el riesgo de eventos tromboembólicos, pero a expensas de un aumento en el riesgo de sangrados mayores.



Los anticoagulantes de administración parenteral, como las heparinas utilizadas en pacientes hospitalizados (heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada), se encuentran disponibles en Argentina y aprobados por ANMAT para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes hospitalizados. Debido a que el uso de anticoagulantes en dosis intermedias o completas es la práctica habitual es el uso de heparina de bajo peso molecular, en contraposición con las dosis profilácticas para las que puede utilizarse heparina no fraccionada, el costo comparativo del uso de dosis en mayor intensidad o completa frente a la dosis profiláctica resulta elevado.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones en contra del uso de anticoagulantes en dosis intermedias o completas que no tienen sospecha o confirmación de tromboembolismo venoso.

### Anticoagulación en dosis de trombopprofilaxis frente a no usar anticoagulantes en pacientes hospitalizados con COVID-19

Efectos en la salud	No existe evidencia directa sobre el uso de anticoagulantes en dosis profilácticas en comparación con el no uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados con COVID-19 severa o crítica. Sin embargo, se considera que el cuerpo de evidencia que sustenta el uso de anticoagulantes en dosis profilácticas para pacientes hospitalizados por enfermedad aguda, aplica a pacientes con COVID-19.	
Implementación: barreras y costo comparativo	Los anticoagulantes se encuentran aprobados por la agencia regulatoria de Argentina para su uso en pacientes hospitalizados con patologías graves y críticas. El costo comparativo es bajo si se utiliza heparina no fraccionada.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones a favor del uso de anticoagulantes en dosis profilácticas para pacientes hospitalizados por COVID-19.	

### PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

<p>No existe evidencia directa que informe acerca de esta comparación en pacientes con COVID-19. Sin embargo, se considera que el cuerpo de evidencia que sustenta el uso de anticoagulantes en dosis profilácticas para pacientes hospitalizados por enfermedad aguda aplica a pacientes con COVID-19.</p> <p>El costo comparativo del uso de anticoagulantes en dosis de profilaxis es bajo si se utiliza heparina no fraccionada.</p> <p>Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones a favor del uso de anticoagulantes en dosis profilácticas para pacientes hospitalizados por COVID-19.</p>	
---	--

## Anticoagulantes en dosis intermedias o completas frente a anticoagulantes en dosis de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19

Efectos en la salud	En pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada, severa o crítica los anticoagulantes en dosis intermedias o completas probablemente no reducen la mortalidad en comparación con las dosis profilácticas (certeza moderada ⊕⊕⊕○). Los anticoagulantes en dosis completas probablemente reducen los eventos tromboembólicos en comparación con dosis profilácticas (certeza moderada ⊕⊕⊕○) pero a expensas de un aumento en el riesgo de sangrado mayor (certeza moderada ⊕⊕⊕○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	Los anticoagulantes se encuentran aprobados por la agencia regulatoria de Argentina para su uso en pacientes hospitalizados con patologías graves y críticas. El costo comparativo del uso de dosis completa o intermedia frente a profiláctica es elevado, debido a que para este último caso el uso de heparina no fraccionada es la práctica habitual.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones en contra del uso de anticoagulantes en dosis intermedias o completas en comparación con dosis profilácticas para pacientes hospitalizados con COVID-19 que no tienen sospecha o confirmación de tromboembolismo venoso.	

### PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

<p>Los anticoagulantes en dosis intermedias o completas probablemente no reducen la mortalidad en comparación con dosis profilácticas en esta población.</p> <p>El costo comparativo del uso de dosis completa o intermedia frente a profiláctica es elevado, debido a que para este último caso el uso de heparina no fraccionada es la práctica habitual.</p> <p>Las guías de práctica clínica basadas en evidencia relevadas entregan recomendaciones en contra del uso de anticoagulantes en dosis intermedias o completas en comparación con dosis profilácticas para pacientes hospitalizados con COVID-19 que no tienen sospecha o confirmación de tromboembolismo venoso.</p>	
---	--

## REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed: June 11, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed: June 11, 2021.
3. Fontana P, Casini A, Robert-Ebadi H, Glauser F, Righini M, Blondon M. Venous thromboembolism in COVID-19: systematic review of reported risks and current guidelines. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20301. Available from: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20301>.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) PubMed
5. Karim S, Islam A, Rafiq S, Laher I. The COVID-19 Pandemic: Disproportionate Thrombotic Tendency and Management Recommendations. *Trop Med Infect Dis*. 2021;6(1):26. Published 2021 Feb 18. doi:10.3390/tropicalmed6010026
6. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
7. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://covid19evidence.net.au/>. Published 2021. Accessed: June 11, 2021.
8. Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus/ COVID-19. Uso colchicina como parte del tratamiento estándar. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/uso-colchicina-como-parte-del-tratamiento-estandar/>. Published 2021. Accessed: June 11, 2021.
9. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, y col. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
10. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed: June 11, 2021.
11. Rochwerg, B., Siemieniuk, R. A., Agoritsas, T., Lamontagne, F., Askie, L., Lytvyn, L., Agarwal, A., Leo, Y.-S., Macdonald, H., Zeng, L., Amin, W., Burhan, E., Bausch, F. J., Calfee, C. S., Cecconi, M., Chanda, D., Du, B., Geduld, H., Gee, P., ... Vandvik, P. O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*, 370, m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
12. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions - *Journal of Clinical Epidemiology*. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(19\)30416-0/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(19)30416-0/fulltext).
13. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352. doi:10.1136/bmj.i1152
14. Al Yami, M.S., Silva, M.A., Donovan, J.L. et al. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: a mixed treatment comparison meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 45, 36–47 (2018).
15. Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of

- Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/>. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>. Published 2021. Accessed: June 11, 2021.
16. Thu Van Nguyen, Gabriel Ferrand, Sarah Cohen-Boulakia, Ruben Martinez, Philipp Kapp, Emmanuel Coquery, y col for the COVID-NMA consortium. (2020). RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19 [Data set]. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>
  17. Bertoldi Lemos AC, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, Miranda CH. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: a randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res* 2020;196:359-366. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026>.
  18. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators, Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report [Internet]. *Intensive Care and Critical Care Medicine*; 2021 Mar [cited 2021 Mar 22]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.10.21252749>.
  19. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation in Non-Critically Ill Patients with Covid-19 [Internet]. *Intensive Care and Critical Care Medicine*; 2021 May [cited 2021 May 27]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.13.21256846>.
  20. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021 Mar 18 [cited 2021 Mar 22]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777829>
  21. Perepu U, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard Prophylactic Versus Intermediate Dose Enoxaparin in Adults with Severe COVID-19: A Multi-Center, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *SSRN Journal* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 18]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3840099>
  22. Lopes RD, Silva PGM de B e, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;0(0). doi:10.1016/S0140-6736(21)01203-4.
  23. Vega S J, Martínez R G, Goecke S H. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes con enfermedad renal crónica ¿Es seguro su uso? *Revista médica de Chile*. 2010;138(4):487-495. doi:10.4067/S0034-98872010000400015.
  24. Alfa Beta. <https://www.alfabeta.net/precio/clexane.html>. Accessed: June 11, 2021.
  25. ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19 - Hematology.org. Accessed June 5, 2021. <https://www.hematology.org/443/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19>. Accessed: June 11, 2021.
  26. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Resumen, versión 3 OPS/IMS/EIH/COVID-19/21-010 © Organización Panamericana de la Salud, 2021. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53894>. Published 2021. Accessed: June 11, 2021.
  27. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed: June 11, 2021.
  28. Wiercioch, W, Schünemann. H. GRADEpro EtD's and Guidelines. <https://guidelines.gradepro.org/profile/FA048403-345D-A41B-8147-6657D26C1399>. Accessed: June 11, 2021.

29. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):165-86. doi: 10.1007/s11239-015-1315-2. PMID: 26780745; PMCID: PMC4715846.

[argentina.gob.ar/salud](https://argentina.gob.ar/salud)