Covid-19:
una enfermedad emergente con complicaciones trombóticas

François Depasse

Abril 2020

Stago

Covid-19

Una pandemia global

South America COVID-19 Stats

RECOVERED: 2%

FATALITY RATE: 5%

search data

NAME	CONFIRMED	CHANGES TODAY	DECEASED	CHANGES TODAY	RECOVERED	TESTS
TOTAL	63,575	↑ 359 (0.56%)	2,801	↑ 4 (0.14%)	685	605,218
★ Brazil	28,912	↑ 302 (1.05%)	1,760	↑ 3 (0.17%)	127	62,985
★ Peru	11,475		254		53	109,385
★ Chile	8,273		94		156	91,873
★ Ecuador	7,858		388		54	26,093
★ Colombia	3,105		131		15	48,628
★ Argentina	2,571		112		240	24,374
★ Uruguay	493		9		25	10,448
★ Bolivia	441	↑ 44 (11.08%)	29	↑ 1 (3.57%)	0	2,185

Stago

Covid-19 manifestaciones clínicas

Presentaciones muy variadas : afección no-identificada con síntomas parecidos a los de la gripe

- **Fiebre:** 44 – 94% (diferentes valores de corte en literatura) → duración media 4 – 12 días (fallecidos)
- **Tos:** 68 – 83% → supervivientes duración media 19 días – 45% dados de alta ; 72% mortalidad
- **Dolor de garganta:** 14 – 61%
- **Dificultad respiratoria:** 11 – 40% → disnea media 13 días
- **Cansancio:** 23 – 38%
- **Síntomas respiratorios en las vías altas (dolor de garganta, rhinorrea, congestión nasal o de los senos paranasales):** 5-25%
- **Dolor muscular:** 11 – 15%
- **Dolor de cabeza:** 8 – 14%
- **Confusión:** 9%
- **Síntomas GI (nauseas, vómitos, diarrea):** 3 – 17%
- **Anosmia y/o ageusia**

81%	**síntomas leves a moderados (síntomas moderados a neumonía leve)**
14%	**síntomas graves (hipoxemia, 0 > 50% compromiso pulmonar)**
5%	**síntomas agudos (insuficiencia respiratoria, shock, disfunción multiorgánica)**

Adapted from Brigham and Women's Hospital Covid-19 clinical guidelines

Stago

Covid-19 manifestaciones clínicas

Pacientes graves

Disfunción de un órgano

(Insuficiencia respiratoria)

Enfermedad sistémica

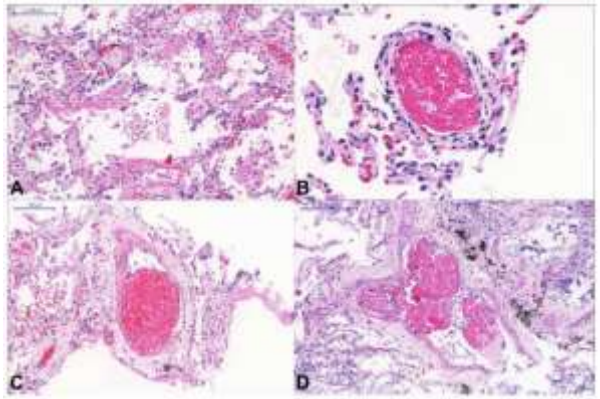
(Disfunción de varios órganos)

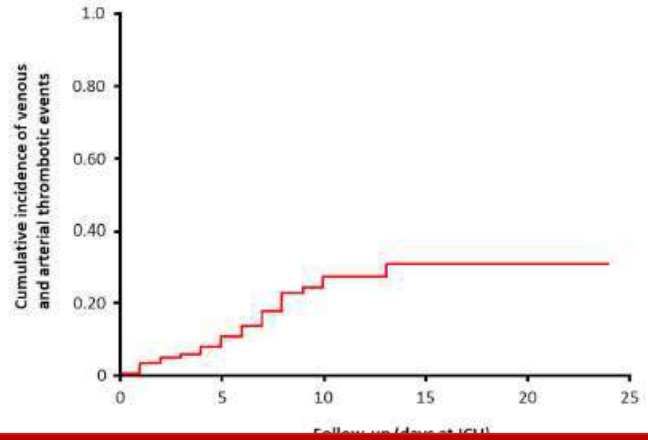
Desarrollo de la coagulopatía = pronostico desfavorable

Thachil J et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. doi: 10.1111/JTH.14810

Stago

Complicaciones tromboembólicas en enfermos graves del Covid 19





Daño alveolar difuso en paciente críticos con COVID-19 (A). Microtrombos de fibrina en arteriolas pulmonares de pequeño tamaño, en 8 de cada 10 pacientes (B-D).

Tipo de trastorno	# de casos	Detalles importantes
Embolia pulmonar	25	18 EP segmentaria 7 subsegmentarias
Otros TEV	3	1 caso de Trombosis Venosa distal de MMII 2 trombosis asociadas a catéter en miembros superiores
Trastornos trombóticos arteriales	3	Cualquier ataque isquémico

184 pacientes en UCI diagnosticados de neumonía debida al Covid-19

- 23 fallecidos (13%)
- 22 de alta (12%)
- 139 permanecen en la UCI (76%)

Incidencia en la trombosis: 31% (95% CI: 20 – 41)

- TEV: 27% (95% CI: 17 – 37%)
- Trastorno trombótico arterial: 3,7% (95% CI: 0 – 8,2%)

Dolhnikoff M et al. J Thromb Haemost. **2020** Apr 15. doi: 10.1111/jth.14844
Klok FA et al. Thromb Res 2020 Apr 10. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013

Covid-19 alteraciones de pruebas de laboratorio

Prevalencia al ingreso

- **Linfopenia:** 35-83%
- **Patrones de lesión hepatocelular leve** (AST / ALT ~200s): 28-38%
  - GGT elevada en ~54% de los casos de COVID-19 en un centro
  - Aumentos leves de la Fosfatasa Alcalina (Zhang et al, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020).
- **Anemia:** 51%
- **Aumento del dímero-D:** 36%
- **CC alta:** 13%
- **LDH elevada:** 76%
- **Procalcitonina baja/normal**: 94%
- **Marcadores de infamación elevados** (IL-6, ESR, PCR, o ferritina): 38-86%

Observamos que los pacientes con enfermedades graves presentan las anormalidades de laboratorio mas significativas.

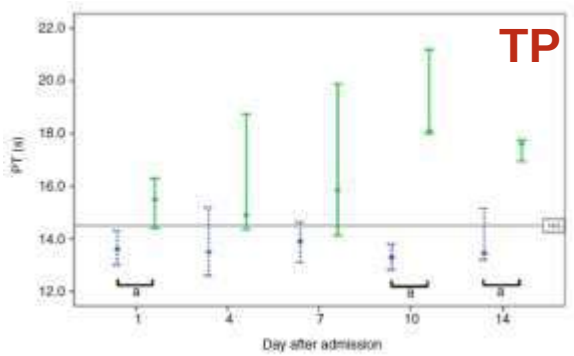
Adapted from Brigham and Women's Hospital Covid-19 clinical guidelines

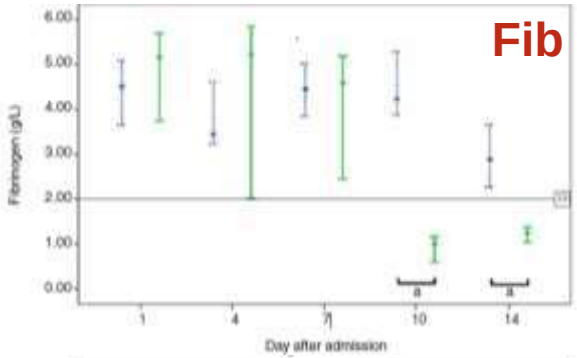
Stago

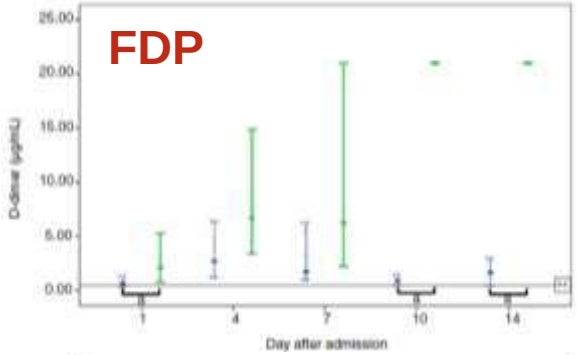
Impacto del Covid-19 en los parámetros de la coagulación

Tang N, et al. J Thromb Haemost. 2020;00:1–4. https://doi.org/10.1111/th.14768

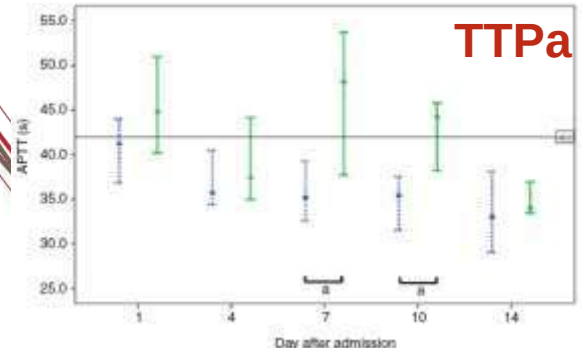
	Rango normal	Supervivientes (n=162)	Fallecidos (n=21)	Valor de p
TP (sec.)	11.5 – 14.5	13.6 (13.0 – 14.3)	15.5 (14.4 – 16.3)	< 0.001
TTPa (sec.)	29.0 – 42.0	41.2 (36.9 – 44.0)	44.8 (40.2 – 51.0)	0.096
Fibrinógeno (g/L)	2.0 – 4.0	4.51 (3.65 – 5.09)	5.16 (3.74 – 5.59)	0.149
Dímero-D (µg/mL)	< 0.50	0.61 (0.35 – 1.29)	2.12 (0.77 – 5.27)	< 0.001
FDP (µg/mL)	< 5.0	4.0 (4.0 – 4.3)	7.6 (4.0 – 23.4)	< 0.001
ANTITROMBINA (%)	80 – 120	91 (84 – 97)	84 (78 – 90)	0.096

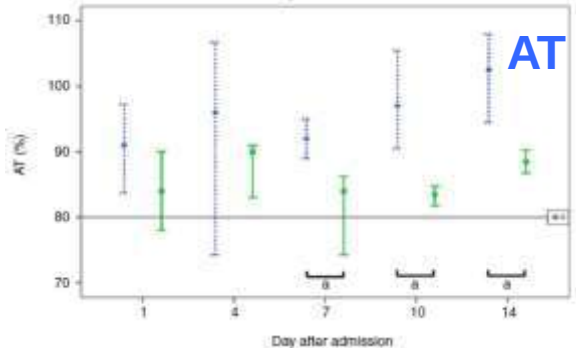


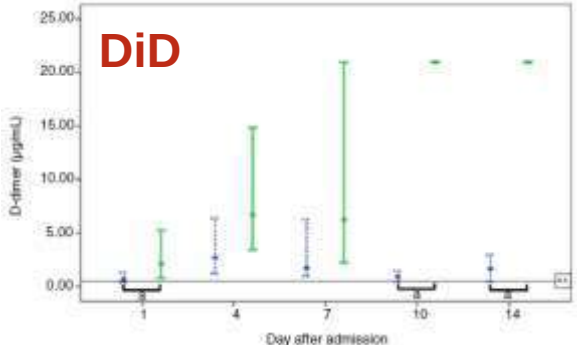




Supervivientes
Fallecidos







Stago

Puntuación de CID en pacientes fallecidos del Covid-19

	Numero de pacientes (%) *Numero total de fallecidos = 21*
Recuento de plaquetas (/L)	
• 50 – 100 (1 punto)	7 (33.3)
• < 50 (2 puntos)	5 (23.8)
Dímero-D (µg/mL)	
• 1.0 – 3.0 (2 puntos)	3 (14.3)
• > 3.0 (3 puntos)	**18 (85.7)**
Fibrinógeno (g/L)	
• < 1.0 (1 punto)	6 (28.6)
Alargamiento del TP (sec.)	
• 3 – 6 (1 punto)	5 (23.8)
• > 6 (2 puntos)	10 (47.6)
Conformes con los criterios del CID según la ISTH (CID si Total puntos ≥ 5)	15 (71.4)

Tang N, et al. J Thromb Haemost. 2020;00:1–4. https://doi.org/10.1111/th.14768

Stago

Estratificación del riesgo

Importancia del dímero-D (DiD)

	Gravedad de la enfermedad		Presencia de resultado primario compuesto*	
	Leve	Grave	Si	No
DiD ≥ 0.5mg/L	195/451 (43.2)	65/109 (59.6)	34/49 (69.4)	226/511 (44.2)

*ingreso en una unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica, o fallecimiento

	Fallecidos (n=54)	Supervivientes (n=137)	Valor p	OR Univariable (95% CI)	Valor p	OR Multivariable (95% CI)	Valor p
Nivel de DiD, medio (RIC)	5.2 (1.5–21.1)	0.6 (0.3–1.0)	<0.0001				
DiD ≤ 0,5	4 (7%)	51 (43%)		1 (ref)		1 (ref)	
0.5 < DiD ≤ 1.0	6 (11%)	39 (33%)		1.96 (0.52–7.43)	0.32	2.14 (0.21–21·39)	0.32
DiD > 1.0	44 (81%)	28 (24%)		20.04 (6·52–61·56)	<0.0001	18.42 (2.64–128.55)	0.0033

Guan WJ et al. N Engl J Med. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
Zhou F et al. Lancet, Mar 9, 2020. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30566-3

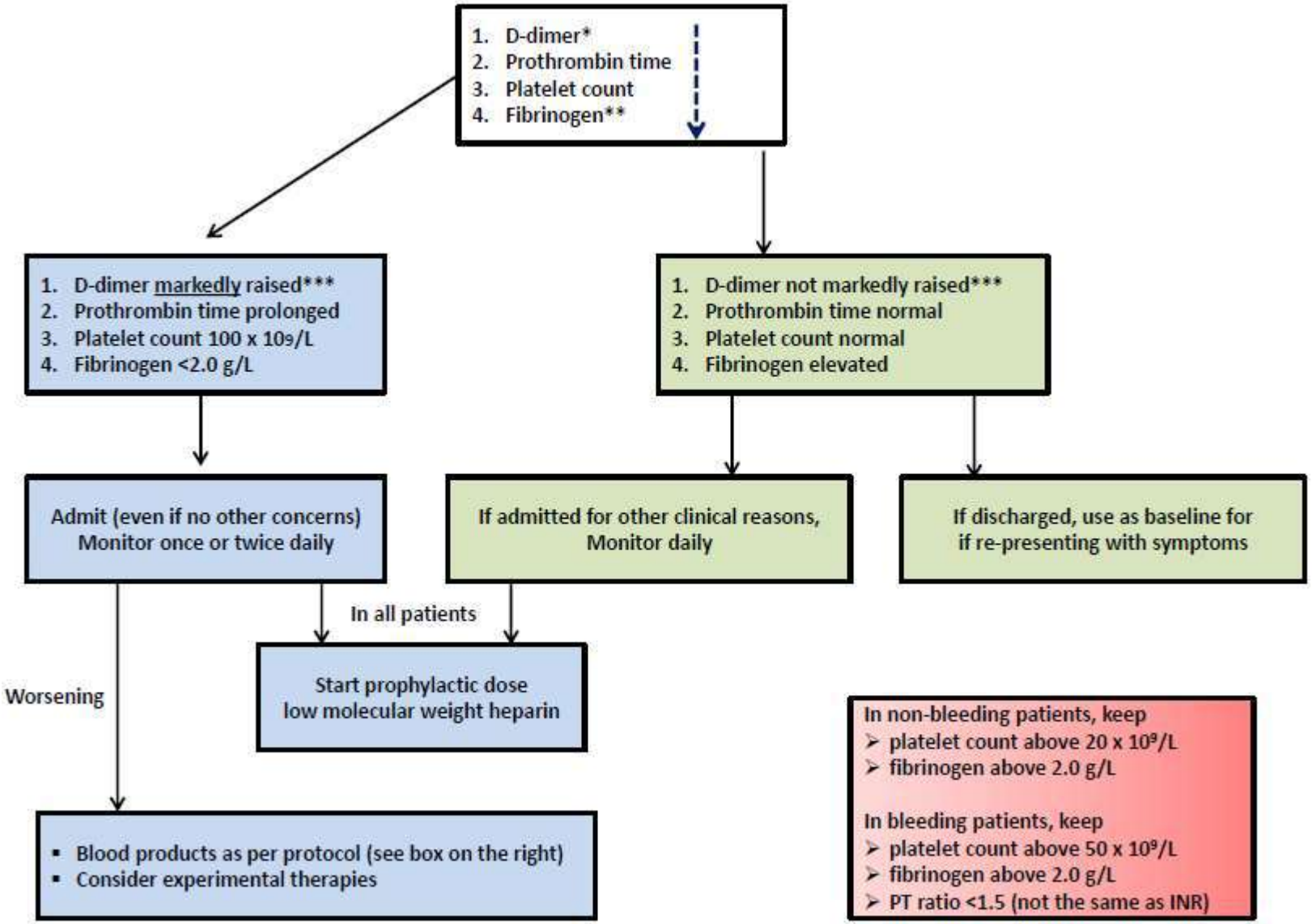
Stago

Otros parámetros anormales de laboratorio

- **Anticuerpos antifosfolípidos:**
  - Frecuentes en caso de infecciones virales, normalmente transitorios y no asociados a riesgos de TEV
  - Un informe procedente de China (Zhang Y *et al.* N Engl J Med 2020 Apr8 doi: 10.1056/NEJMc2007575):
    - 3 pacientes de la UCI con ictus isquémico/ trombótico
    - Presencia de anticuerpos anticardiolipina IgA (sic), y anticuerpos anti-β_2 glicoproteína I IgG e IgA (sic)

Stago

Covid-19 Manejo de pacientes



Thachil J et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. doi: 10.1111/JTH.14810

Stago

Manejo de la anticoagulación en pacientes en UCI (SFAR / GFHT)

https://www.youtube.com/watch?edufilter=NULL&feature=youtu.be&v=8o84kEN6RPA

Riesgo intermedio Riesgo alto Riesgo muy alto	Sin oxigenoterapia	Con oxigenoterapia	Oxigenoterapia nasal de alto flujo (ONAF) o ventilación mecánica	Monitorización de anticoagulantes
IMC < 30 kg/m²	HBPM en dosis estándar profiláctica o fondaparinux *(e.g. enoxaparina 4,000 IU/24hr; enoxaparina 2,000 IU/24hr si Clcr entre 15 y 30 mL/min; tinzaparina 3,500 IU/24hr si Clcr > 20 mL/min.); fondaparinux 2,5 mg/24hr si Clcr > 50 mL/min.)*			**Actividad anti-Xa** LMWH: evitar la sobredosis (> 1.2 IU/mL de anti Xa para enoxaparina) UFH: objetivo 0.3 – 0.5 IU/mL de anti Xa
IMC ≥ 30 kg/m² <u>sin</u> FR TEV* *FR TEV (factor de riesgo de tromboembolismo venoso): cáncer activo, historia clínica de TEV…	**Enoxaparina 4,000 IU/12hr** **Enoxaparina 6,000 IU/12hr si el peso > 120 kg** **UFH 200 IU/kg/24hr si Clcr < 30 mL/min.**			
IMC ≥ 30 kg/m² <u>con</u> RF TEV*				
Catéter o trombosis con filtro de diálisis **Inflamación pronunciada *(e.g. Fibrinógeno > 8g/L)*** **Hipercoagulabilidad *(e.g. dímero-D >3µg/mL)*** **ECMO**		**HBPM en dosis terapéuticas** *(e.g. enoxaparina 100 IU/kg/12hr (peso actual) inferior a 10,000 IU/12hr)* **HNF 500 IU/kg/24hr** Si Clcr < 30 mL/min. Si ECMO Reevaluar la dosis en caso de fallo multiorgánico o coagulopatia de consumo		**Actividad anti-Xa** LMWH: evitar la sobredosis (> 1.2 IU/mL de anti Xa para enoxaparina) UFH: objetivo 0.5 – 0.7 IU/mL de AntiXa
Tratamiento a largo plazo con anticoagulantes				

Covid-19 Medicamentos experimentales e interacciones entre medicamentos

Medicamentos anticoagulantes y antiplaquetarios

Liverpool Drug Interactions Group

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 9 April 2020

Page 6 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic

	ATV	LPV/r ♥	RDV	FAVI	CLQ ♥	HCLQ ♥	RBV	TCZ	IFN-β
Acenocoumarol	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Apixaban	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↓	↔
Argatroban	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Aspirin (anti-platelet)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Betrixaban ♥	↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Clopidogrel	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Dabigatran	↑	↔ or ↓	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Dalteparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dipyridamole	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Edoxaban	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Eltrombopag	↔	↓ 17%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enoxaparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Heparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Phenprocoumon	↑	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Prasugrel	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Rivaroxaban	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↓	↔
Streptokinase	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ticagrelor	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔
Warfarin	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↔

Text Legend

↑ Potential increased exposure of the comedication
↓ Potential decreased exposure of the comedication
⇑ Potential increased exposure of COVID drug
⇓ Potential decreased exposure of COVID drug
↔ No significant effect

Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.

♥ These drugs have been identified by www.crediblemeds.org as having a known or possible QT or TdP risk. The risk may be concentration- or dose-related and/or additive if two or more such drugs are combined.
Note, please check product labels for any additional cardiac warnings.

Notes:

Apixaban + LPV/r
The US product label for apixaban suggests to use apixaban at a reduced dose (2.5 mg twice daily) if needed.

Betrixaban + ATV or LPV/r
The US product label for betrixaban recommends for patients receiving or starting a strong P-gp inhibitor to reduce betrixaban dose and use an initial dose of 80 mg followed by 40 mg once daily.

Clopidogrel + ATV or LPV/r
Decreased conversion to active metabolite leading to non-responsiveness to clopidogrel. Prasugrel should be preferred to clopidogrel with ATV or LPV/r.

Edoxaban + ATV or LPV/r
The European product label for edoxaban states to consider a dose reduction of edoxaban from 60 mg to 30 mg with strong P-gp inhibitors, however, the US product label recommends no dose modification.

Prasugrel + ATV or LPV/r
Concentrations of active metabolite are reduced but without a significant reduction in prasugrel activity.

Vitamin K antagonists + ATV or LPV/r
Monitor INR with vitamin K antagonists (e.g., acenocoumarol, phenprocoumon, warfarin).

Key to abbreviations

ATV	Atazanavir	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	RBV	Ribavirin
FAVI	Favipiravir	TCZ	Tocilizumab
		IFN-β	Interferon beta

Colour Legend

	These drugs should not be coadministered
	Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring.
	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment unlikely to be required
	No clinically significant interaction expected

© Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool, Pharmacology Research Labs, 1st Floor Block H, 70 Pembroke Place, LIVERPOOL, L69 3GF
We aim to ensure that information is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, the University of Liverpool and its servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of information in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

https://covid19-druginteractions.org/

Stago

Como pasar de los anticoagulantes orales a la Heparina en pacientes hospitalizados por el Covid-19

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

1. Es conveniente conocer los valores plasmáticos de los ACODs , previamente a la prescripción de un tratamiento con heparina en pacientes con insuficiencia renal, posibles interferencias farmacológicas, u otras condiciones criticas, para descartar una posible acumulación de medicamentos.
2. Sugerimos la medición de la heparina anti-factor Xa (aFXa) en pacientes con distrés respiratorio agudo asociado con insuficiencia renal o hepática. Para niveles de aFXa determinados 4 h después de la última inyección de HBPM: Rango terapéutico = 0.5–1.2 UI/ml. Para HNF: aFXa = 0.3–0.7 UI/mL; ratio aPTT = 1.5–2.5.
3. El recuento plaquetario periódico y la medida del Filtrado Glomerular están indicados durante un tratamiento con heparina.

Testa S et al. Intern Emerg Med. ***2020*** *Apr 15. doi: 10.1007/s11739-020-02331-1*

Covid-19 Infección en los pacientes con hemofilia

- **Se dispone de poca información**
- **Se hace referencia a un solo caso en la literatura**
  - Hombre de 35 años
  - Paciente con hemofilia A grave (Factor VIII = 0.7%)
  - Sin historia previa de inhibidor
  - Tratamiento sustitutivo de factor VIII a demanda y con una dosis baja
  - Sin comorbilidades
  - Infección con Covid-19 leve
  - Sin sangrado ni manifestaciones tromboticas.

Cui D et al. Haemophilia. 2020 Apr 1. doi: 10.1111/hae.14000

Stago

Conclusión

- **Covid-19 es una enfermedad emergente**
- **Aunque se disponen de datos referenciados en la literatura las series son todavía con pocos pacientes**

- **Formas agudas asociadas con intensa respuesta inflamatoria y coagulopatia → trombo-inflamación**
  - CID
  - Manifestaciones trombóticas

- **Altos niveles de Fibrinógeno sugieren proceso inflamatorio agudo**
- **Altos niveles de Dímero-D se asocian a un resultado desfavorable**

- **Anticoagulación obligatoria en pacientes graves**
- **Anticoagulación parenteral preferentemente**
  - Bajo monitorización en laboratorio incluyendo actividad anti-Xa, recuento plaquetario y prueba de TIH si fuera necesario

Stago

Agradecimientos

- Gracias a Aurora Velasco por su colaboración con la traducción.

Stago