



Este documento fue preparado (en Marzo/Abril, 2020) por y para los profesionales médicos de MGH (clínicos y proveedores de salud) y está siendo disponible públicamente para propósitos informativos únicamente, en el contexto de una emergencia de salud pública relacionada con COVID-19 (también llamado Coronavirus) y en conexión con la emergencia estatal declarada por el Gobernador del Commonwealth de Massachusetts y el presidente de los Estados Unidos. Este no es un intento de sustituir la práctica de la medicina ni tampoco un sustituto para la provisión de ningún servicio profesional médico. Además, el contenido no está destinado a ser completo, a ser exhaustivo, o ser sustituto de asesoramiento profesional médico, diagnóstico o tratamiento. La información aquí contenida, debe ser adaptada a cada paciente en específico basada en el juicio profesional de cada profesional médico y en consideración de las necesidades del paciente, los recursos disponibles en el lugar donde los servicios profesionales están siendo suministrados (ej.: instituciones de salud, clínicas ambulatorias, consultorios médicos, etc.) o en cualquier otra circunstancia. Esta información no debe ser usada para reemplazar, sustituir, o denegar el juicio médico profesional calificado.

Esta página web puede contener material de terceros y/o links de materiales de terceros y/o páginas web de terceros para su información y conveniencia. Partners no se hace responsable por la disponibilidad, exactitud o contenido de cualquiera de los materiales de terceros o páginas web ni tampoco los aprueba. Antes de acceder a esta información o páginas web de terceros se le puede pedir que acepte los términos y condiciones suministrados por los terceros que administran el acceso y uso de estas páginas web o materiales.

Aspectos hematológicos durante el COVID-19

Page 1-3: Recomendaciones; Contacto con Hematología

Page 4: Guía de dosificación

Page 5: Referencias

I. Recomendaciones

a. Estudio inicial

- i. A todos los pacientes que acudan al MGH por COVID-19 se les deberá realizar las siguientes pruebas al inicio del encuentro: Dímero-D, Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT), fibrinógeno y recuento diferencial de glóbulos blancos.
- ii. En pacientes que hayan presentado una marcada elevación del Dímero-D (de momento arbitrariamente establecida a >2400 ng/mL), se deberá considerar



su ingreso hospitalario aún en ausencia de síntomas severos debido a que ésta elevación representa un incremento en la generación de trombina (A) [1,2,3,4]

b. Monitorización

- i. Todos los pacientes ingresados al MGH por COVID-19 deben tener las siguientes pruebas como estudio inicial y luego realizarse cada dos días: Dímero-D, TP, TPP, fibrinógeno y recuento diferencial de glóbulos blancos (B) [5] o enviarlas diariamente si el Dímero-D inicial o subsecuente se encuentra elevado.

c. Manejo

- i. Pacientes admitidos en el MGH por COVID-19 (incluyendo aquellos no críticos) deben recibir anticoagulación profiláctica estándar con HBPM (mirar guías de dosificación) en ausencia de contraindicaciones (sangrado activo o recuento de plaquetas menor a 25000); monitoreo recomendado en pacientes con daño renal severo; TP y TPP anormales no son una contraindicación (C) [1,3,6,9]
 - a. Si la HBPM esta contraindicada debido a insuficiencia renal (Aclaramiento de creatinina <30mL/min), HNF (Heparina no fraccionada) puede ser usada como una alternativa (mirar las Guías de Dosificación)
 - b. En pacientes con obesidad, la dosis recomendada es de 40mg BID (para insuficiencia renal, ver guía de dosificación)
 - c. Si existe historia de trombocitopenia inducida por heparina TIH o trombosis y trombocitopenia inducida por heparina TTIH (HIT o HITT por sus siglas en ingles), el fondaparinux puede ser usada como alternativa
- ii. Si la anticoagulación esta contraindicada, los pacientes deben tener profilaxis mecánica (por ejemplo, botas neumáticas). Actualmente un incremento en el Dímero-D NO es indicación para escalar la terapia de anticoagulación.
- iii. En pacientes que desarrollen CID, se recomienda discutir las opciones terapéuticas con hematología (D) [7,8,9,10]
- iv. Pacientes ingresados al MGH quienes se encuentren recibiendo anticoagulantes de rutina (por fibrilación auricular, historia de tromboembolismo venoso, válvulas prostéticas) y tienen bajo riesgo de COVID-19 pueden mantener su tratamiento anticoagulante (a menos que exista interacción medicamentosa con tratamientos para COVID-19).
 - a. Si un paciente está recibiendo anticoagulación oral de acción directa (ACOD) al momento del ingreso pero requiere tratamiento para COVID-19 que interactúa con la (ACOD) o si el paciente se



- empeora de forma severa ese paciente debe ser puesto bajo HBPM (de preferencia por encima de la heparina no fraccionada).
- v. Si el paciente tiene confirmada una trombosis venosa profunda o un tromboembolismo pulmonar o se encontraba en anticoagulación terapéutica previo a la hospitalización y ahora se coloca en anticoagulación parenteral, se recomienda lo siguiente:
1. HBPM es preferida para evitar tomas de muestra de sangre frecuentes (ver guía de dosificación para población especial y alternativas para insuficiencia renal)
 2. Pacientes que necesiten estar en Heparina No Fraccionada (en lugar de HBPM) deben de tener monitoreo con niveles antiXa (contrario a monitorizar la PTT dado que esta última aumenta significativamente en pacientes con COVID-19 severo y no sería fidedigno
- vi. A pesar que la TVP y el EP son poco comunes en pacientes infectados por COVID-19, la elevación del Dímero-D representa una preocupación para el riesgo de tromboembolismo. Por lo cual es apropiado recordar que la prueba de dímero-D ha mejorado el valor predictivo cuando los síntomas de trombosis están presentes.
1. Preocupación por TVP: A una pierna con aumento de volumen , de ser posible, se le debería realizar un estudio de doppler venoso. Si la TVP esta presente, el paciente debe ser colocado en anticoagulación con dosis completa (HBPM de preferencia, ver Guías de Dosificación). Si el paciente es incapaz de obtener un ultrasonido (por ejemplo, debido la preocupación de contaminación a medida que nuestros números de COVID-19 aumentan) y existe alta sospecha clínica de TVP, **recomendamos tratar con anticoagulación a dosis completa (a menos que este contraindicado) en lugar de obtener pruebas diagnósticas adicionales** (ver Guías de Dosificación).
 2. Preocupación por EP: La presencia de dificultad respiratoria es más desafiante. Debido a la situación actual, es preferible evitar obtener imágenes (TAC, ECO) en todos estos pacientes. Mas bien, si existe una alta sospecha clínica de EP (la cual existiría en caso de que el paciente presente aumento en el trabajo respiratorio, incremento en el Dímero-D y hallazgos de imágenes NO consistentes con empeoramiento de COVID-19), se sugiere ,siempre que sea posible, obtener un ultrasonido y, en caso ser positivo por TVP, tratar con



anticoagulación a dosis completa o si existe evidencia de aumento del esfuerzo de la cámara cardiaca derecha en el ECO, tratar con anticoagulación a dosis completa. Si el paciente es incapaz de obtener un ultrasonido o ecocardiograma (por ejemplo, debido a la preocupación de contaminación a medida que nuestros números de COVID-19 aumentan) y exista alta sospecha clínica de TVP o EP, **recomendamos tratar con dosis completa de anticoagulación (a menos que este contraindicada) en lugar de obtener pruebas diagnósticas adicionales** (ver Guías de Dosificación).

vii. La hemorragia es rara en el contexto de COVID-19. Si el paciente presenta sangrado, se deben seguir los mismos principios que las guías ITSH para el manejo de CID con respecto a las transfusiones sanguíneas [5]

ii. Contacto con hematología

a. Toda duda sobre coagulación relacionada con COVID-19 puede ser discutida con la Dra. **Rachel Rosovsky (pager #37021)**

Notas:

(A) Esta establecido que los adultos mayores y aquellos con comorbilidades (ambos grupos tienden a tener mayor Dímero-D) son mas proclives a morir por infección por COVID-19 [1]

Estudios que específicamente han analizado la alteración de patrones de coagulación identificaron la elevación marcada de Dímero-D como uno de los predictores de mortalidad. [2,4]

Huang y colaboradores demostraron que los niveles de Dímero-D al ingreso eran mayores en pacientes que necesitaban soporte de manejo crítico (mediana [rango] nivel de Dímero-D 2400 ng/mL [600-14,400] que aquellos pacientes que no lo requirieron (mediana [rango] nivel de Dímero-D de 0.5 ng/nL [300-800], $p=0\sum0042$). [3]

Comentarios acerca del Dímero-D: Cuando la trombina se activa ésta escinde el fibrinógeno en fibrina. La fibrina luego es polimerizada y reticulada con el Factor XIII. Cuando dicho coagulo de fibrina es generado en cualquier desorden, microvascular o macrovascular, el sistema fibrinolítico es activado y la plasmina escinde la fibrina reticulada en piezas más pequeñas que son los dímeros D. Por lo tanto, el dímero D refleja la producción de fibrina reticulada y también se ve afectado por la función hepática; los dímeros D son eliminados por un hígado intacto, pero aumentan en presencia de disfunción hepática.

(B) Tang et al notaron el desarrollo de CID en el día 4 en el 71.4% de los pacientes que no sobrevivieron a la infección en comparación con solo 1 paciente (0.6%) que sobrevivió. Los investigadores también notaron un aumento estadísticamente significativo en los niveles de dímero D y PT con una disminución en los niveles de fibrinógeno en los no sobrevivientes en los días 10 y 14. [2,5]

(C) La HBPM protege a los pacientes críticos contra el tromboembolismo venoso. Además, se ha demostrado que la HBPM tiene propiedades antiinflamatorias que pueden tener un beneficio adicional en la infección por COVID donde las citoquinas proinflamatorias están marcadamente incrementadas. [1,3,6,9]. **Ver instrucciones para la dosificación más abajo.**



(D) La falla multiorgánica es más probable en pacientes con sepsis si estos desarrollan coagulopatía y la inhibición de la generación de trombina puede tener beneficio a fin de reducir la mortalidad. [7,8,9]. Como se señala en (B), esta evidencia sugiere que el monitoreo de TP, Dímero D, recuento de plaquetas y fibrinógeno puede ser de ayuda para determinar el pronóstico en pacientes con COVID-19 y, en caso de existir un empeoramiento en uno de estos parámetros, un soporte más agresivo de cuidado críticos está garantizado y se tendrá en consideración la posibilidad de terapias más "experimentales" y apoyo a los productos sanguíneos, según corresponda. [2,5,9]

(E) Un análisis por subgrupo comparando pacientes de acuerdo con su sobrevida encontró que el número bajo de recuento plaquetario está relacionado con la mortalidad. La trombocitopenia está también asociada a un riesgo 5 veces más alto de desarrollar un cuadro severo por COVID-19 (OR 5.1; 95% CI, 1.8-14.6). Esto sugiere que la trombocitopenia al momento de la presentación pueda ser usada para el pronóstico.[10]



Guías de dosificación (ver tablas añadidas) [11]

Supplemental Table S1: Chemoprophylaxis Dosing Recommendations

	UFH	Enoxaparin ¹	Fondaparinux ²	Apixaban ³	Rivaroxaban ⁴	Dabigatran ⁵
Standard Dose	5000 units SQ q12h	40 mg SQ q24h Trauma: 30 mg SQ q12h	2.5 mg SQ q24h	2.5 mg PO q12h	10 mg PO q24h	110 mg x 1 on post-op day 0 followed by 220 mg q24h
Renal Adjustment	No dose adjustment required	CrCl 15 - 29 mL/min: 30 mg SQ q24h CrCl < 15 mL/min or renal replacement therapy: Consult Pharmacy Avoid use if fluctuating renal function	CrCl 30 – 50 mL/min: 1.25 mg SQ q24h CrCl < 30 mL/min: Consult Pharmacy Avoid use if fluctuating renal function	CrCl < 15 mL/min or on renal replacement therapy: 2.5 mg PO q12h No dose adjustment required	Avoid use if CrCl < 30 mL/min Avoid use if fluctuating renal function	Avoid use if CrCl < 30 mL/min Avoid use if fluctuating renal function
Obesity (BMI > 40 kg/m ² , weight > 120 kg)	120 – 150 kg: 5000 units q8h > 150 kg: 7,500 SQ units q8h	CrCl ≥ 30 mL/min: 40 mg SQ q12h CrCl < 30 mL/min or on renal replacement therapy: 40 mg SQ q24h + Consult Pharmacy	Limited Data, Consult Pharmacy	Limited Data, Consult Pharmacy	Limited Data, Consult Pharmacy	Limited Data, Avoid Use
Low Body Weight (< 50 kg)	5,000 units SQ q12h or 2,500 units SQ q12h	30 mg SQ q24h	Limited Data, Avoid Use	Limited Data, Avoid Use	Limited Data, Avoid Use	Limited Data, Avoid Use
Drug-Drug Interactions	N/A	N/A	N/A	Major DDI Consult Pharmacy	Major DDI Consult Pharmacy	Major DDI Consult Pharmacy
Monitoring	Consult pharmacy or hematology in patients with organ dysfunction, extremes of weight or close monitoring warranted (e.g., high bleed risk, failure to thrive); consider drug-specific anti-Xa monitoring					N/A

Abbreviations: AKI – acute kidney injury; BMI – body mass index; DDI – drug drug interactions; PO – per os (oral route); SQ – subcutaneous route



Supplemental Table S2: Therapeutic Parenteral Anticoagulation Recommendations

	Unfractionated Heparin	Enoxaparin ¹	Fondaparinux ²	Bivalirudin ⁶	Argatroban ⁷
Standard Dose	ACS: 60 unit/kg bolus + 12 units/kg/hr infusion VTE/Afib: 80 unit/kg bolus + 18 units/kg/hr infusion	1 mg/kg SQ q12h (for normal renal function)	Weight-based: < 50 kg: 5 mg SQ q24h 50 – 100 kg: 7.5 mg q24h > 100 kg: 10 mg q24h	See Protocol - Standard Starting Dose: 0.15 mg/kg/hr	See Protocol – Usual Starting Dose: Medically ill: 0.5 - 1 mcg/kg/min Critically ill: 0.25 mcg/kg/min ⁸
Renal Adjustment	No Dose Adjustment Necessary	CrCl 15 – 29 mL/min: 1 mg/kg SQ q24h CrCl <15 mL/min: Consult Pharmacy	CrCl < 30 mL/min: Avoid use	CrCl 30 – 60 mL/min: 0.05 mg/kg/hr CrCl < 30 mL/min or on Renal Replacement Therapy: 0.025 mg/kg/hr	No Dose Adjustment Necessary
Hepatic Adjustment	No Dose Adjustment Necessary	No Dose Adjustment Necessary	No Dose Adjustment Necessary	No Dose Adjustment Necessary	Moderate (Child-Pugh B) Hepatic Insufficiency: 0.5 mcg/kg/min Severe (Child-Pugh C) Hepatic Insufficiency: Use bivalirudin
Obesity (BMI > 40 kg/m ² , weight >120 kg)	Consult Pharmacy	CrCl ≥30 mL/min: 0.75 mg/kg q12h ^{9,10} CrCl < 30 mL/min: 0.75 mg/kg q24h > 150 kg: Avoid Use	> 100 kg: 10 mg SQ q24h	Limited data, Consult Pharmacy	Limited data, Consult Pharmacy

Abbreviations: ACS – acute coronary syndrome; Afib – atrial fibrillation; BMI – body mass index; SQ – subcutaneous route; VTE – venothromboembolism

Para dosis intermedias de LMWH: 1 mg/kg diario (function renal normal); consulte farmacia para ajustes renales.



Referencias

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. 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 epublished
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
4. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
5. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013 Feb 4. doi: 10.1111/jth.12155.
6. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017 Feb 28;117(3):437-444.
7. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775-87
8. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov;17(11):1989-1994.
9. Thachil J, Tang, N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *JTH*. March 27, 2020.
10. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar 13. pii: S0009-8981(20)30124-8.
11. Rosovsky RP, Barra ME, Roberts RJ, et al. When Pigs Fly: A Multidisciplinary Approach to Navigating a Critical Heparin Shortage [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Oncologist*. 2020;10.1634/theoncologist.2019-0910. doi:10.1634/theoncologist.2019-0910