

Journal Pre-proof

Eficacia de la tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes críticos con COVID-19: estudio observacional, prospectivo y multicéntrico

Raquel Ferrandis Comes PhD MD Blanca Anuncia Escontrela
Rodríguez Carlos Ferrando Ortolá PhD MD Maria L.
Hernández-Sanz Julia T. Herrera Francisco Hidalgo Martínez PhD
MD Julian Librero Juan V. Llau Pitarch PhD MD Alberto Martínez
Ruíz Azucena Pajares Moncho PhD MD Blanca Tapia Salinas
Egoitz Arruti PhD Eva M Bassas Parga Annabel Blasi Andrea
Calvo, on behalf of the COVID-19 Spanish ICU Network



PII: S0034-9356(22)00059-7

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.redar.2022.01.014>

Reference: REDAR 1446

To appear in: *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*

Received Date: 9 August 2021

Accepted Date: 9 January 2022

Please cite this article as: Comes RF, Rodríguez BAE, Ortolá CF, Hernández-Sanz ML, Herrera JT, Martínez FH, Librero J, Pitarch JVL, Ruíz AM, Moncho AP, Salinas BT, Arruti E, Parga EMB, Blasi A, Calvo A, Eficacia de la tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes críticos con COVID-19: estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2022.01.014>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Eficacia de la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes críticos con COVID-19: estudio observacional, prospectivo y multicéntrico.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción. Los pacientes COVID-19 presentan una coagulopatía caracterizada por una elevada incidencia de complicaciones tromboembólicas. Ante la controversia existente sobre el manejo de la tromboprofilaxis, se llevó a cabo un estudio con el objetivo de analizar el efecto de las diferentes dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) utilizadas en los pacientes críticos con COVID-19.

Material y métodos. Se evaluaron datos del Reg-COVID19. Se compararon dos grupos de pacientes según la dosis de HBPM administrada: profilaxis y tratamiento. El objetivo primario fue determinar si había relación de la dosis de HBPM con la mortalidad. Los objetivos secundarios incluyeron la incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos, la duración de la estancia en UCI, la ventilación mecánica invasiva y parámetros trombóticos e inflamatorios.

Resultados. Se analizaron datos de 720 pacientes, 258 en el grupo de profilaxis y 462 en el de tratamiento. La proteína C reactiva, la ventilación mecánica invasiva, y el tratamiento con tocilizumab o corticosteroides se relacionaron con la elección de la dosis de HBPM. La incidencia de complicaciones hemorrágicas (66/720, 9.2%) y trombóticas (69/720, 9.6%) fue similar en ambos grupos, al igual que el curso temporal de los eventos trombóticos, que ocurrieron antes que los hemorrágicos (9 [3-18] y 12 [6-19] días respectivamente). La mortalidad fue menor en el grupo de profilaxis (25.2% frente a 35.1%), pero al aplicar un modelo de ponderación de probabilidad inversa, no se encontraron diferencias entre los grupos.

Conclusión. No se encontraron efectos beneficiosos ni perjudiciales relacionados con la administración de dosis profilácticas o terapéuticas de HBPM en pacientes críticos COVID-19, con una tasa similar de complicaciones hemorrágicas o trombóticas. A partir de estos resultados, consideramos que son necesarios más estudios para determinar el protocolo óptimo de tromboprofilaxis en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Tromboprofilaxis. Heparina de bajo peso molecular. Paciente crítico. Complicaciones trombóticas. Complicaciones hemorrágicas.

INTRODUCCIÓN

Las observaciones clínicas han revelado el papel de la inflamación sistémica en la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 se une al receptor celular anti-inflamatorio resultando en un aumento de la señalización en los receptores de trombina y en la activación de las plaquetas.^{1,2} Se ha sugerido que la coagulopatía inducida por COVID-19 puede ser debida a una respuesta inmuno- trombótica no controlada a la COVID-19, con una respuesta inflamatoria masiva como principal mecanismo responsable, que incluye una tormenta de citoquinas y de trampas extracelulares de neutrófilos (NET).³

La sinergia entre la inflamación y la trombosis ha sido bastante descrita por la literatura. Inicialmente fueron descritas, vías antiinflamatorias dirigidas específicamente a mitigar patologías cardiovasculares, en pacientes con enfermedades inflamatorias, pero también durante las infecciones.⁴ El treinta por ciento de los pacientes con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) presentan complicaciones trombóticas macrovasculares a pesar de la trombotprofilaxis.³ Incluso bajo tratamiento antitrombótico profiláctico (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, HBPM capaces de alterar los NET entre otros efectos antiinflamatorios⁴), se ha observado un número inesperadamente alto de embolia pulmonar (20,6%) en pacientes críticamente enfermos. Esto representa hasta el doble de la frecuencia encontrada en pacientes con puntuaciones de gravedad similares. La trombosis microvascular también se ha relacionado con la progresión de la enfermedad, se ha propuesto que los coágulos pulmonares contribuyen a la insuficiencia respiratoria,^{4,5} y los coágulos en otros lechos vasculares a la insuficiencia orgánica múltiple.⁶

Estas observaciones clínicas han llevado al tratamiento empírico de pacientes hospitalizados con COVID-19 con trombotprofilaxis por HBPM en dosis superiores a las habituales.⁷ Aunque algunas guías señalan que se puede considerar la anticoagulación a dosis intermedias para pacientes en estado crítico⁸, no está claro si los pacientes con COVID-19 más gravemente enfermos tienen un nivel diferente de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que otros pacientes ingresados en UCI. Además, se ha demostrado que la HBPM tiene propiedades antiinflamatorias que pueden ser un beneficio adicional en COVID-19, al cursar con aumento de las citoquinas proinflamatorias.⁹

Los estudios in vitro dirigidos a investigar el perfil de coagulación en pacientes con COVID-19 muestran un aumento dramático de la generación de trombina ex-vivo. En efecto, a pesar de la anticoagulación, la capacidad de generación de trombina no disminuye, el pico de trombina y el potencial endógeno de trombina (ETP) se encuentran en el rango normal.¹⁰ Concomitantemente, la COVID-19 se asocia con anomalías fibrinolíticas con niveles elevados de PAI-1, TAFI y tPA (liberados debido a una lesión endotelial) que resultan en hipofibrinólisis, la cual desempeña un papel importante en la coagulopatía asociada a COVID-19.¹¹

Al comienzo de la pandemia, según los primeros estudios publicados, no había una recomendación unificada para la prevención y el tratamiento del TEV en pacientes

con COVID-19, por lo tanto, la dosis recomendada de tromboprofilaxis varió de la profilaxis estándar actual a la intermedia (HBPM bidosis o aumento de la dosis basada en el peso) o la dosis de anticoagulación plena. Sin embargo, se habían tomado decisiones individualizadas sobre la dosificación de anticoagulantes en todos los estudios y el riesgo de eventos trombóticos o hemorrágicos cuando se trataba con el estándar o más alto de lo habitual seguía sin estar claro. Además, se desconoce el riesgo de sangrado en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 y se han reportado datos contradictorios que sugieren un frágil equilibrio en el estado hemostático de estos pacientes.¹²

La discrepancia entre los datos clínicos junto con los nuevos hallazgos de laboratorio es interesante, las estrategias anticoagulantes para manejar de manera segura y efectiva a estos pacientes siguen siendo un problema desafiante sin resolver para los médicos. Por lo tanto, nuestro objetivo fue estudiar las dosis de HBPM utilizadas en pacientes con COVID-19 en estado crítico y el efecto de estas sobre los resultados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Reg-COVID19 (CoVid19.ubikare.io) es un registro llevado a cabo por un grupo de trabajo colaborativo español (UCI-Network) en el que se recopilaron prospectivamente los datos de las historias clínicas electrónicas de los pacientes ingresados en 36 UCIs de España y Andorra, por insuficiencia respiratoria aguda debida a una infección por SARS-CoV-2, siguiendo un protocolo estandarizado que protege la confidencialidad del paciente mediante la pseudoanonimización de los datos.

En el presente estudio se llevó a cabo un análisis de la cohorte Reg-COVID19 de pacientes ingresados entre el 12 de marzo y el 1 de septiembre de 2020, habiendo sido registrado en clinicaltrials.com NCT04623177. El protocolo del estudio fue aprobado por un Comité Ético de referencia (Comité Ético de Euskadi, España) y por el Comité Ético de cada hospital participante. Se obtuvo un consentimiento informado verbal de los familiares de los pacientes por parte de los investigadores, en presencia de un testigo independiente en algunos centros. En otros centros se consideró no necesario dicho consentimiento informado por decisión del Comité de Ética.

Población del estudio

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de insuficiencia respiratoria aguda debida a infección por SARS-CoV-2 (confirmada por el estudio de reacción en cadena de la polimerasa en muestras obtenidas a partir de frotis respiratorios) ingresados en la UCI, que recibieron HBPM y se registraron en el registro Reg-COVID19. El periodo de seguimiento fue el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el alta a la sala COVID del hospital o hasta el fallecimiento. Los criterios de exclusión fueron la ausencia de confirmación de la infección por SARS-CoV-2, la negativa a participar en el estudio, la ausencia de datos clínicos o de laboratorio el primer día de ingreso en la UCI, la existencia de indicaciones de “no reanimación” al ingreso en

la UCI y el no cumplimiento de los resultados pre-especificados o no haber sido dado de alta de la UCI en el momento del cierre del estudio.

Recogida de datos, variables y criterios de valoración.

Se analizaron los pacientes en 2 grupos según la dosis de HBPM administrada: grupo de profilaxis (menos de 100 UI/Kg/24 horas) y grupo de tratamiento (150 UI/Kg/24 horas o más).

El objetivo primario fue evaluar los efectos de la dosis de HBPM en la mortalidad durante la estancia en la UCI. Los objetivos secundarios fueron evaluar los efectos de la dosis de HBPM en la incidencia de eventos tromboticos y hemorrágicos, en la duración de la estancia en la UCI y la ventilación mecánica invasiva, y en los parámetros tromboticos e inflamatorios (véase el material suplementario-1 para los detalles de los parámetros investigados).

Análisis Estadístico

Siguiendo el protocolo del estudio, se incluyó a los pacientes que reunían los criterios de inclusión. Las variables de esta población se describieron empleando, según su naturaleza, porcentajes, medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos. Para comparar la distribución de dichas variables, entre los dos grupos (bien definidos por el grado de exposición a la heparina de bajo peso molecular, bien por el desenlace fallecimiento o supervivencia), se emplearon: a) para las variables medidas en escala de intervalo el test de t-Student o de Mann-Whitney, según tuvieran o no distribución normal; b) para variables categóricas, los test Chi-cuadrado o exacto de Fisher, según la frecuencia esperada de sus categorías. En todos los contrastes, la hipótesis alternativa fue de dos colas y se empleó una $p < 0.05$ como umbral para el rechazo de la hipótesis nula. Los análisis se realizaron con el programa estadístico STATA version 16 (StataCorp LLC, Texas, USA).

Los datos incluidos en el análisis fueron demográficos y clínicos: previos al ingreso en la UCI (edad, IMC, diabetes, eventos tromboticos, tratamiento antiagregante o anticoagulante, y fecha de admisión); en las primeras 48 horas del ingreso en UCI (puntuaciones APACHE II y SOFA, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, ferritina, dímero-D y relación Proteína C Reactiva/linfocitos) y durante la estancia en UCI (dosis máxima de noradrenalina, número de días con ventilación mecánica, necesidad de técnicas de depuración extrarrenal, niveles máximos de procalcitonina y de creatinina plasmática).

La relación entre las dosis de HBPM (profiláctica frente a tratamiento) y la mortalidad fueron analizados usando técnicas de ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento, para construir grupos equivalentes en término de las variables previas y asociables a la decisión del tipo de dosis a emplear. Para ello se ajustó un modelo logístico multivariante con la categoría de dosis como variable dependiente, y como explicativas aquellas variables asociadas a la dosis en los análisis bivariantes. Cada paciente fue al final ponderado por el inverso de la probabilidad de ser incluido en la dosis de tratamiento y en esta población se

aplico un modelo logístico para determinar la asociación entre estrategia de anticoagulación y mortalidad intrahospitalaria.

RESULTADOS

Se analizaron 720 pacientes, 258 pertenecientes al grupo de profilaxis y 462 al de tratamiento (figura 1). Los datos basales y de evolución en UCI de los grupos de tromboprofilaxis y anticoagulación se describen en la tabla 1. La mayoría de los datos y el uso de apoyo respiratorio con oxigenoterapia de alto flujo como primera opción al ingreso en UCI fueron similares entre los grupos. Los requerimientos de ventilación mecánica invasiva, las maniobras de reclutamiento y las sesiones de pronó fueron significativamente más bajas en el grupo de tromboprofilaxis en las primeras 48 horas. El uso de bloqueantes neuromusculares, tocilizumab y corticosteroides fue significativamente menor en el grupo de tromboprofilaxis.

Los factores relacionados con la selección precoz de la dosis de heparina de bajo peso molecular fueron las cifras de Proteína C Reactiva, los requerimientos de ventilación mecánica invasiva, y el tratamiento con tocilizumab o corticosteroides (tabla 2).

Se observaron 66 hemorragias (9.2%, 37 menores y 29 mayores) y 69 (9.6%) complicaciones trombóticas. Los eventos hemorrágicos y trombóticos (material suplementario-2) tuvieron una presentación diferente en el tiempo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (figura 2). Las dosis de heparina de bajo peso molecular no influyeron en las complicaciones, presentando una incidencia similar de eventos hemorrágicos y trombóticos en ambos grupos, aunque la mortalidad fue significativamente menor en el grupo de tromboprofilaxis (tabla 3). En el grupo de tromboprofilaxis murieron 65/258 (25.2%) pacientes y en el grupo de tratamiento 162/462 (35.1%). No obstante, cuando se aplicó el modelo de ponderación de probabilidad inversa (material suplementario-4) se determinó que no hubo efecto de la dosis de heparina de bajo peso molecular en la mortalidad (OR 1.14 – CI 0.82-1,59 – p 0.429) (figura 3a). El shock séptico fue la principal causa de mortalidad en ambos grupos (material suplementario-3). La probabilidad de supervivencia durante la estancia en UCI se muestra en la figura 3b.

Discusión

El estudio describe, mediante la inclusión de más de mil pacientes, la práctica clínica habitual en enfermos críticos COVID-19 ingresados en la UCI en España. Los resultados muestran la ausencia de beneficio o de daño significativo en términos de incidencia acumulada de mortalidad y de complicaciones trombóticas o hemorrágicas al comparar a los pacientes que recibieron una HBPM a dosis terapéuticas frente a los que recibieron dosis profilácticas.

Al ingreso en la UCI, la decisión sobre la dosis de HBPM dependía del médico responsable y del protocolo de cada Hospital. De forma sorprendente, algunos parámetros analíticos descritos en los pacientes del COVID-19 como los incrementos de Dímero-D o de ferritina, no influyeron en la decisión sobre la dosis de HBPM que se administró. Sin embargo, los niveles séricos de PCR, la relación PCR/linfocitos y la necesidad de iniciar ventilación mecánica o de realizar maniobras de pronación en los dos primeros días de

ingreso en la UCI, el tratamiento previo con tocilizumab o corticoides, sí fueron actores que condicionaron, aparentemente, la elección de la dosis de HBPM.

Diversos ensayos han tratado de definir el protocolo óptimo de anticoagulación en pacientes críticos, comparando dosis de HBPM profilácticas, intermedias o terapéuticas¹³⁻¹⁶, poniendo de manifiesto la incertidumbre existente al respecto. Además, durante la primera oleada de la pandemia, cuando se cumplimentó este registro, las dudas eran todavía mayores. Las directrices existentes no coincidían en recomendar uno u otro protocolo de anticoagulación, variando desde la dosis profiláctica para todos los pacientes hasta la anticoagulación a dosis terapéuticas para aquellos pacientes con alta sospecha de haber desarrollado un evento trombotico debido al rápido e inesperado aumento de los parámetros analíticos protrombóticos, o bien solo para aquellos en los que se hubiera diagnosticado la trombosis¹⁷⁻²¹.

Nuestro análisis incluyó 720 de los 1135 pacientes recogidos en el registro UBIKARE, con el objetivo de comparar las dos estrategias principales para la prevención de eventos tromboticos en pacientes críticos de COVID-19: el 64% de los pacientes recibió una dosis de tratamiento (462/720) y el 36% una dosis profiláctica (258/720). Para disminuir el sesgo y permitir una comparación fiable entre los grupos teniendo en cuenta los factores de confusión, sólo se analizaron los pacientes en tratamiento con HBPM y se excluyó de los análisis tanto a los que recibieron dosis intermedias como a aquellos en los que se realizó un cambio en la dosis de HBPM (de profiláctica a terapéutica o viceversa).

Los resultados obtenidos sugieren que la administración sistemática de dosis terapéuticas de HBPM en pacientes ingresados en una UCI, sin diagnóstico confirmado de evento trombotico, no disminuye su incidencia, aunque tampoco influye en la incidencia de eventos hemorrágicos. Por otra parte, si bien en el grupo de pacientes que recibieron una HBPM a dosis terapéuticas se observó una mayor tasa de mortalidad (35% frente al 25% de los pacientes que recibieron la dosis profiláctica), una vez aplicado un modelo de ponderación de probabilidad inversa, no se encontró que la dosis de HBPM tuviera influencia sobre la mortalidad. Este resultado apoyaría una eventual ausencia de beneficio o daño directamente relacionados con la dosis de HBPM.

Estos datos son coincidentes con los comunicados procedentes de ensayos randomizados,^{22, 23} que demuestran la ineficacia de la administración de dosis terapéuticas de anticoagulación comparada con dosis profilácticas en pacientes críticos, con el objetivo de disminuir el deterioro multiorgánico y/o la mortalidad. En esta misma línea, otras recomendaciones recientes^{24, 25}, también aconsejan no administrar de forma sistemática dosis terapéuticas de anticoagulación. Por último, un metanálisis²⁶ sugiere igualmente que el aumento de la dosis de HBPM no determinaría ningún beneficio sobre el resultado final.

La confirmación de estos resultados requiere, probablemente, otros estudios, ya que en otros artículos aparecen conclusiones controvertidas. Nadkarni et al²⁷, en un análisis observacional en el que se compararon tres ramas con diferentes dosis de anticoagulación (terapéutica, profiláctica o sin

anticoagulación), concluyeron que cualquier dosis implica una menor mortalidad y un mejor resultado entre los pacientes hospitalizados por COVID-19. Se encontró una asociación no significativa de la anticoagulación terapéutica con una mejora de estos resultados en comparación con la dosis profiláctica. Meizlish et al ¹⁵, en un análisis de propensión que comparaba la mortalidad intrahospitalaria en pacientes que recibieron dosis de anticoagulación intermedia frente a la profiláctica (datos retrospectivos que incluían una cohorte de 1.624 pacientes hospitalizados tanto en la sala como en la UCI), concluyeron que la dosis intermedia se asociaba a una menor incidencia acumulada de mortalidad. En el estudio de Lavinio et al ¹³, realizado con el objetivo de encontrar la dosis óptima, se concluye que una estrategia basada en la denominada "tromboprofilaxis reforzada", podría disminuir la mortalidad de los pacientes ingresados en una UCI sin aumentar las complicaciones hemorrágicas. En el registro Reg-Covid19, de donde se extraen los datos para este trabajo, sólo 33 pacientes recibieron dosis intermedias, por lo que no fue posible realizar un análisis comparativo con este grupo.

En el grupo que recibió dosis terapéuticas, no fue mayor la incidencia de eventos hemorrágicos ni menor la de eventos trombóticos. La COVID-19 grave provoca un incremento de las citoquinas proinflamatorias y de un amplio espectro de células como neutrófilos o plaquetas que poseen una importante influencia sobre los leucocitos mononucleares y las células endoteliales, lo que parece que podría determinar una activación "en bucle" de la coagulación. Por otra parte, la hipoxia tendría también un papel importante en la hipercoagulabilidad a través de la activación del endotelio, con una disminución de la trombomodulina y de la proteína S. De este modo, la fisiopatología de la COVID-19, que combina la tromboinflamación, la inmutrombosis y la endoteliopatía, podría cuestionar el papel real de la anticoagulación terapéutica con la excepción de los pacientes con un diagnóstico establecido de TEV.

Las complicaciones trombóticas aparecieron más precozmente que las hemorrágicas (9 [3-18] y 12 [6-19] días, respectivamente), de forma similar a los resultados obtenidos por Godier et al (9 [3-11] días frente a 17 [14-23] días, respectivamente) ²⁸. Aunque no es posible extraer ninguna conclusión definitiva, incluso con la baja tasa de complicaciones hemorrágicas observada en nuestro estudio (4%, 29/720 de complicaciones hemorrágicas mayores), una vez que la inflamación disminuya siguiendo el propio curso de la enfermedad, la reducción de la dosis de HBPM podría disminuir también el riesgo hemorrágico asociado.

La incidencia de complicaciones trombóticas clínicamente significativas encontrados en nuestro registro fue del 9,6% (69/720 pacientes), sin que se observaran diferencias entre los grupos (7,8% frente a 10,6%, $p=0,265$). En los primeros estudios en pacientes COVID-19 en los que se realizó un cribado sistemático de la ETV, se comunicó una tasa más elevada de complicaciones trombóticas, llegando incluso al 70% - 80% ²⁹, ³⁰ en pacientes críticos, lo que plantea la posibilidad de casos no diagnosticados que podrían haberse perdido en nuestro registro. En el ensayo INSPIRATION ¹⁴, en el que se compararon dosis intermedias y estándar de enoxaparina, se notificó una tasa global tromboembolismo venoso del 3,4% (3,3% y 3,5% respectivamente), lo cual puede hacer pensar que la falta de una búsqueda dirigida de complicaciones trombóticas en el Reg-

COVID-19, no debe haber tenido probablemente ninguna influencia sobre el resultado final de las mismas.

Este estudio presenta algunos puntos fuertes. En primer lugar, se trata de un estudio prospectivo y multicéntrico a nivel nacional con más de 1.000 pacientes de 36 UCIs, proporcionando una descripción detallada de todos los datos recopilados desde el ingreso en la UCI hasta el fallecimiento o el alta de la misma. En segundo lugar, hemos utilizado la herramienta estadística de ponderación por el inverso de la probabilidad de tratamiento para disminuir los sesgos al controlar los factores de confusión demográficos, de comorbilidades y de gravedad previamente especificados.

Por otra parte, también es necesario señalar las limitaciones del estudio. Los datos del registro proceden de pacientes de la primera oleada (marzo-mayo de 2020), cuando la enfermedad superó en muchos casos la capacidad de atención médica y no se disponía los conocimientos suficientes sobre aspectos como la inflamación y su implicación fisiopatológica en el desarrollo de la trombosis. Una limitación evidente es el carácter observacional del estudio, que puede implicar ciertos sesgos. Aunque, como se ha comentado, se ajustaron los posibles factores de confusión, es posible que haya otros que no se hayan tenido en cuenta. Por lo tanto, la principal debilidad de nuestro trabajo es el propio registro, con la pérdida de diversos datos de algunos pacientes. Al tratarse de un registro real, fuera de un ensayo, con muchos hospitales implicados, la decisión sobre la administración de la dosis de HBPM dependió de cada facultativo responsable, de forma individual siguiendo el protocolo local aceptado en cada hospital, que se modificó siguiendo las directrices de las autoridades sanitarias. Por ello, también podríamos encontrar otra limitación en la no diferenciación de resultados entre los hospitales participantes. Finalmente, tampoco había información suficiente sobre la profilaxis o el tratamiento anticoagulante antes del ingreso en la UCI y su posible impacto en dicho ingreso o en los resultados globales del estudio. Sin embargo, creemos que, en el momento de la recogida de datos, la mayoría de los protocolos consideraban más adecuado el tratamiento profiláctico de los pacientes ingresados en las salas de hospitalización.

Por último, al tratarse de un conjunto de datos observacionales y de un análisis retrospectivo, no puede obtenerse de este estudio ninguna relación causa/efecto. Los resultados deben interpretarse como una aproximación a lo que podría ser la estrategia de tromboprofilaxis ideal para los pacientes críticos con COVID-19.

Conclusión

En este estudio prospectivo observacional de pacientes críticos COVID19 ingresados en la UCI, la administración sistemática de una dosis terapéutica de HBPM al compararla con una dosis profiláctica no mostró ningún beneficio o perjuicio. Nuestros datos respaldan que la anticoagulación terapéutica sistematizada no mejora el resultado y que quizás debería reservarse para pacientes con confirmación o con alta sospecha de la existencia una complicación

trombótica, adaptándose individualmente en función de la evolución clínica. La dosis de HBPM no influyó en la mortalidad ni en las complicaciones hemorrágicas o trombóticas. Es necesario esperar a las conclusiones definitivas de los ensayos aleatorios, principalmente en pacientes críticos, para determinar el protocolo óptimo de trombopprofilaxis en cada caso.

AGRADECIMIENTOS.

Nuestro especial agradecimiento a todos los pacientes y familiares que han participado en el estudio. Así mismo, agradecemos el indispensable trabajo realizado por todos los investigadores del COVID-19 Spanish ICU Network Group, por lo que agradeceríamos que sus nombres se registraran en PubMed.

Journal Pre-proof

BIBLIOGRAFIA

1. Sriram K, Insel PA. Inflammation and thrombosis in covid-19 pathophysiology: Proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev.* 2021;101(2):545–67. DOI: 10.1152/physrev.00035.2020
2. Páramo JA. Inflammatory response in relation to COVID-19 and other prothrombotic phenotypes. *Reumatol Clínica (English Ed.* 2020 Oct 15; S1699-258X(20)30143-1 DOI: 10.1016/j.reuma.2020.06.004
3. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020 Jun;5(11). DOI: 10.1172/jci.insight.138999
4. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol [Internet].* 2021;18(9):666–82. DOI: 10.1038/s41569-021-00552-1
5. Buja LM, Wolf D, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol.* 2020 Sep;48. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107233
6. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Aug;173(4):268–77. DOI: 10.7326/M20-2003
7. Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? Vol. 120, *Thrombosis and Haemostasis.* Georg Thieme Verlag; 2020. p. 1230–2. DOI: 10.1055/s-0040-1712097
8. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. NIH. 2020;2019:130.
9. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437–44. DOI: 10.1160/TH16-08-0620
10. Nougier C, Benoit R, Simon M, Desmurs-Clavel H, Marcotte G, Argaud L, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2020 Sep 1;18(9):2215–9. DOI: 10.1111/jth.15016
11. Blasi A, von Meijenfeldt FA, Adelmeijer J, Calvo A, Ibañez C, Perdomo J, et al. In vitro hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2646–53. DOI: 10.1111/jth.15043

12. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun 1;46(6):1089–98. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x
13. Lavinio A, Ercole A, Battaglini D, Magnoni S, Badenes R, Taccone FS, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care.* 2021;25(1):1–10. doi: 10.1186/s13054-021-03543-3
14. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, 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 Clinic. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;325(16):1620–30. doi:10.1001/jama.2021.4152
15. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol.* 2021;96(4):471–9. DOI: 10.1002/ajh.26102
16. Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized COVID-19 patients. [Internet]. NHLBI News Statement. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/news/2021/full-dose-bloodthinners-decreased-need-life-support-and-improved-outcome-hospitalized>.
17. Ferrandis R, Llau J V., Quintana M, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, et al. COVID-19: Opening a new paradigm in thromboprophylaxis for critically ill patients? *Crit Care.* 2020;24(1):4–6. DOI: 10.1186/s13054-020-03052-9
18. Llau J V., Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. SEDAR-SEMICYUC consensus on the management of haemostasis disorders in severe COVID-19 patients. *Med Intensiva.* 2020;67(7). DOI: 10.1016/j.redar.2020.05.007
19. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859–65. DOI: 10.1111/jth.14929
20. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. Vol. 18, *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020. p. 2060–3. 17 April 2020 DOI: 10.1111/jth.14860
21. Bikdeli B, Madhavan M V, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

22. ACTIV N. Trial of blood thinners pauses enrollment of critically ill COVID-19 patients. NIH News Releases. 2021.
23. Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized COVID-19 patients. NHLBI News Statement.
24. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):872–88. DOI 10.1182/bloodadvances.2020003763
25. Health. NI of. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Internet]. 2021. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
26. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2021;159(3):1182-96. DOI: 10.1016/j.chest.2020.11.005
27. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(16):1815-26. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.041
28. Godier A, Clausse D, Meslin S, Bazine M, Lang E, Huche F, et al. Major bleeding complications in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2021;3–6. DOI: 10.1007/s11239-021-02403-9
29. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743–6. DOI: 10.1111/jth.14869
30. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet JM, et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw open*. 2020;3(5):e2010478. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10478

Tabla 1. Datos demográficos y datos de manejo en UCI.

	Global N = 720	Profilaxis N = 258	Tratamiento N = 462	P	Mortalidad N= 227	Supervivencia N= 493	P	
DATOS INGRESO UCI	Edad (años)	63 [56-71]	63 [55-70]	63,50 [56,00-71,00]	0,196	67 [61-72]	61 [54- 69]	<0,001
	Sexo: Mujeres	233 (33)	84 (33)	149 (32)	1,000	85 (38)	148 (30)	0,05
	Índice de Masa Corporal(kg/m ²)	29 [26-32]	29 [26-32]	29,00 [26,00-32,00]	0,803	28 [26-32]	29 [26-32]	0,834
	Tratamiento crónico: Antiagregante Anticoagulante Combinado	69 (10) 43 (6) 110 (15)	30 (12) 16 (6) 45 (17)	39 (8) 27 (6) 65 (14)	0,207 0,976 0,272	25 (11.0) 16 (7.0) 40 (17.6)	44 (8.9) 27 (5.5) 70 (14.2)	0,454 0,511 0,283
	Días de síntomas hasta hospitalización	7 [5-9]	7 [5-9]	7 [5-9]	0,658	7 [4-8]	7 [5-9]	0,228
	Días de síntomas hasta ingreso en UCI	10 [7-13]	9 [7-12]	10 [7-13]	0,547	10 [7-13]	9 [7-13]	0,797
	Ingreso en Marzo 2020	574 (80)	203 (79)	371 (80)	0,673	192 (84,6)	382 (77,5)	0,036
	Estancia en UCI (días)	15 [9-20]	15 [8-26]	16 [10-26]	0,292	16 [10-26]	15 [9-26]	0,413
	APACHE II	1 [9-17]	12 [8-16]	12 [9-17]	0,775	15 [12-20]	11 [8-16]	<0,001
	SOFA	7 [4-9]	7 [4-8]	7 [4-9]	0,228	8 [6-11]	6 [4-8]	<0,001
LABORATORIO	Ratio PaO ₂ /FiO ₂ (%) 41-100 100-200 200-486	96 (14) 361 (53) 222 (33)	25 (10,8) 134 (57,8) 73 (31,5)	71 (15,9) 227 (50,8) 149 (33,3)	0,112	31 (14,6) 129 (60,6) 53 (24,9)	65 (13,9) 232 (49,8) 169 (36,3)	0,011
	Ferritina (ng/mL)	1564 [854-3718]	1474 [780- 3732]	1613 [907-3655]	0,380	1706 [1077-7124]	1514 [810-3151]	0,065
	Dímero D (ng/mL)	2088 [897-7185]	2200 [800-6500]	2040 [936-7675]	0,177	3801 [1183-14400]	1694 [814-5438]	<0,001
	Proteína C Reactiva (mg/L)	29 [13-162]	19,76 [10,41-44,72]	44,75 [16,22-196,00]	<0,001	36,15 [14,97-190,50]	25,57 [12,97-147,54]	0,017
	Recuento linfocitario (x10 ⁹ /L)	0,7 [0,5-1,08]	0,70 [0,50-1,00]	0,74 [0,50-1,10]	0,388	0,70 [0,48-1,04]	0,74 [0,50-1,10]	0,221
	PCR/Recuento linfocitario	42,8 [15,86-195,6]	29,45 [13,39-69,36]	66,67 [17,56-254,75]	<0,001	66,34 [20,52-291,03]	39,40[15,10-167,74]	0,006
	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	272 [204-607]	275 [209-390]	269 [202-434]	0,768	295 [217-1408]	266 [201-376]	0,003
	Interleukina 6 (pg/L)	42,8 [15,86-195,6]	773 [140-1732]	276 [102-1328]	0,076	277 [74-1246]	353 [154-1575]	0,239
	Lactato deshidrogenasa (IU/L)	477 [383-607]	471 [372-614]	479 [386-603]	0,552	525 [417-683]	456 [363-582]	<0,001
	Procalcitonina (ng/mL)	0,26 [0,12-0,6]	0,28 [0,13-0,67]	0,24 [0,12-0,60]	0,304	0,43 [0,16-1,00]	0,23 [0,11-0,51]	<0,001
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	95 [61-120]	89,54 [63,61-123,00]	87,01 [60,13-116,50]	0,443	73,05 [48,66-101,69]	94,73 [70,66-126,88]	<0,001	
SOPORTE EXTRACÓRPOREO	Oxigenoterapia alto flujo	28	13 (5,0)	15 (3,2)	0,321	11 (4,8)	17 (3,4)	0,488
	Ventilación invasiva <3 días de ingreso >2 días de ingreso	598 (83) 24 (3,3)	193 (74,8) 6 (2,3)	405 (87,7) 18 (3,9)	<0,001	214 (94,3) 8 (3,5)	384 (77,9) 16 (3,2)	<0,001
	Maniobras de reclutamiento <3 días de ingreso >2 días de ingreso	333 (46) 84 (12)	93 (36,0) 27 (10,5)	240 (51,9) 57 (12,3)	<0,001	122 (53,7) 29 (12,8)	211 (42,8) 55 (11,2)	0,006
	Sesiones decúbito prono <3 días de ingreso >2 días de ingreso	402 (56) 106 (15)	119 (46,1) 34 (13,2)	283 (61,3) 72 (15,6)	<0,001	147 (64,8) 49 (21,6)	255 (51,7) 57 (11,6)	<0,001
	Extracción de CO ₂ <3 días de ingreso >2 días de ingreso	1 (0,14) 13 (1,8)	0 (0,0) 5 (1,9)	1 (0,2) 8 (1,7)	0,742	1 (0,4) 12 (5,3)	0 (0,0) 1 (0,2)	<0,001

	Terapia reemplazo renal							
	<3 días de ingreso	20 (2,8)	6 (2,3)	14 (3,0)	0,559	11 (4,8)	9 (1,8)	<0,001
	>2 días de ingreso	68 (9,4)	21 (8,1)	47 (10,2)		46 (20,3)	22 (4,5)	
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	Relajación neuromuscular							
	<3 días de ingreso	430 (60)	136 (52,7)	294 (63,6)	<0,001	169 (74,4)	261 (52,9)	<0,001
	>2 días de ingreso	71 (9,9)	18 (7,0)	53 (11,5)		32 (14,1)	39 (7,9)	
	Lopinavir/Ritonavir							
	<3 días de ingreso	423 (59)	150 (58,1)	273 (59,1)	0,967	125 (55,1)	298 (60,4)	0,087
	>2 días de ingreso	8 (1,1)	3 (1,2)	5 (1,1)		5 (2,2)	3 (0,6)	
	Hidroxiclороquina							
	<3 días de ingreso	615 (85)	212 (82,2)	403 (87,2)	0,109	187 (82,4)	428 (86,8)	0,063
	>2 días de ingreso	18 (2,5)	6 (2,3)	12 (2,6)		10 (4,4)	8 (1,6)	
	Remdesivir							
	<3 días de ingreso	12 (0,02)	6 (2,3)	6 (1,3)	0,179	3 (1,3)	9 (1,8)	0,627
	>2 días de ingreso	9 (1,3)	1 (0,4)	8 (1,7)		4 (1,8)	5 (1,0)	
	Interferon							
<3 días de ingreso	164 (22,8)	53 (20,5)	111 (24,0)	0,301	67 (29,5)	97 (19,7)	0,005	
>2 días de ingreso	10 (1,4)	2 (0,8)	8 (1,7)		5 (2,2)	5 (1,0)		
Tocilizumab								
<3 días de ingreso	280 (38,9)	93 (36,0)	187 (40,5)	0,006	80 (35,2)	200 (40,6)	0,393	
>2 días de ingreso	49 (6,8)	9 (3,5)	40 (8,7)		16 (7,0)	33 (6,7)		
Inmunomoduladores								
<3 días de ingreso	382 (53,0)	126 (48,8)	256 (55,4)	0,122	129 (56,8)	253 (51,3)	0,262	
>2 días de ingreso	2 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,4)		0 (0,0)	2 (0,4)		
Azitromicina								
<3 días de ingreso	495 (68,8)	181 (70,2)	314 (68,0)	0,630	140 (61,7)	355 (72,0)	0,019	
>2 días de ingreso	38 (5,3)	11 (4,3)	27 (5,8)		16 (7,0)	22 (4,5)		
Corticoesteroides								
<3 días de ingreso	419 (58,2)	135 (52,3)	284 (61,5)	0,053	121 (53,3)	298 (60,4)	0,010	
>2 días de ingreso	151 (21)	60 (23,3)	91 (19,7)		63 (27,8)	88 (17,8)		
	Tratamiento vasopresor	701 (97,4)	248 (96,1)	453 (98,1)	0,192	224 (98,7)	477 (96,8)	0,213

Los datos se presentan como la mediana [RIQ] para variables continuas y como n (%) para variables dicotómicas.

PCR: Proteína C Reactiva; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Tabla 2. Relación entre riesgo o factores de severidad de COVID-19 y dosis de tromboprolifaxis.

Predictores	Odds Ratio	IC	p
Edad	1,01	0,99-1,02	0,226
Hombres	0,99	0,70-1,40	0,977
Proteína C Reactiva	1,00	1,00-1,01	<0,001
Ventilación Mecánica	2,58	1,63-4,12	<0,001
Maniobras de reclutamiento	0,84	0,49-1,46	0,521
Sesiones decúbito prono	1,00	0,62-1,64	0,993
Relajación neuromuscular	1,76	0,96-3,37	0,075
Tocilizumab	2,57	1,25-5,85	0,015
Corticoesteroides	0,63	0,42-0,94	0,022

Tabla 3. Eventos.

Eventos	Tromboprofilaxis N = 258	Tratamiento N = 462	p
Eventos hemorrágicos (%)	25 (9,7)	41 (8,9)	0,819
Hemorragia menor	16 (6,2)	21 (4,5)	0,55
Hemorragia mayor	9 (3,5)	20 (4,3)	
Eventos trombóticos (%)	20 (7,8)	49 (10,6)	0,265
Mortalidad (%)	65 (25,2)	162 (35,1)	0,008