

UNIVERSIDAD DE CÁDIZ 2023  
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

Realizada en:

UGC de Medicina Interna y Cuidados Paliativos del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

Autor: Juan Mora Delgado  
Editor: Juan Mora Delgado  
Propiedad Intelectual (Expediente): d99118040



# Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

Tesis doctoral presentada por:

D. Juan Mora Delgado  
Graduado en Medicina

Para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cádiz

Dirigida por:

Dr. Alfredo Michán Doña  
Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.  
Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna en la UGC de Medicina Interna y Cuidados Paliativos del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.  
Profesor Asociado de la Universidad de Cádiz. Departamento de Medicina.

Dra. Patricia Rubio Marín  
Doctora en Medicina por la Universidad de Cádiz.  
Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna en la UGC de Medicina Interna y Cuidados Paliativos del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

D. Alfredo Luis MICHÁN Doña, Doctor en Medicina por la Universidad de Granada, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina de Cádiz, Departamento de Medicina y Cirugía, Área de conocimiento Medicina, y miembro de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna y Cuidados Paliativos del Hospital Universitario de Jerez,

**CERTIFICA** que:

Don Juan Mora Delgado, Graduado en Medicina por la Universidad de Cádiz, ha realizado bajo su dirección esta tesis doctoral, de título: “Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2”, para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a su juicio, las condiciones de originalidad científica y rigor metodológico necesarios para ser sometido a la lectura y defensa pública ante el tribunal.

Y para que así conste a efectos legales, firmo la presente en Jerez de la Frontera a siete de diciembre de 2023. .



**Firmado:** Alfredo Luis Michán Doña

Dña. Patricia Rubio Marín, Doctora en Medicina por la Universidad de Cádiz y miembro de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna y Cuidados Paliativos del Hospital Universitario de Jerez,

**CERTIFICA** que:

Don Juan Mora Delgado, Graduado en Medicina por la Universidad de Cádiz, ha realizado bajo su dirección esta tesis doctoral, de título: “Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2”, para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a su juicio, las condiciones de originalidad científica y rigor metodológico necesarios para ser sometido a la lectura y defensa pública ante el tribunal.

Y para que así conste a efectos legales, firmo la presente en Jerez de la Frontera a siete de diciembre de 2023.



**Firmado:** Patricia Rubio Marín

## **Agradecimientos**

Hoy, al culminar esta etapa de mi vida académica, me gustaría expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que han contribuido de manera significativa a la realización de mi tesis doctoral. Este logro no habría sido posible sin la confianza, el apoyo inquebrantable y la orientación invaluable de mis directores de tesis, el Dr. Michán y la Dra. Rubio. Su conocimiento, paciencia y dedicación fueron esenciales para guiar este proyecto hacia su culminación, y por ello les estaré siempre profundamente agradecido.

También deseo expresar mi gratitud a mis padres, Emilia y Juan Jerónimo, quienes me brindaron su apoyo incondicional a lo largo de este arduo camino. Sus palabras de aliento, sacrificio y amor inquebrantable me han impulsado a perseverar en momentos de dificultad. A Cristina, mi esposa y compañera de vida, le agradezco por su comprensión y por estar a mi lado durante esta travesía académica. Su apoyo emocional y paciencia fueron imprescindibles. A mis suegros, Pepi y Joaquín, por su ayuda y empuje diario.

Durante la escritura de esta tesis, recibimos la bendición de dar la bienvenida a nuestro primer hijo, Lucas. Su llegada al mundo marcó un hito en nuestra vida y añadió un nuevo nivel de inspiración y responsabilidad a esta tarea. A mi pequeño Lucas, te agradezco por recordarme todos los días la importancia de la perseverancia y el esfuerzo.

También quiero agradecer a mis amigos y compañeros durante el MIR por ser una fuente constante de motivación y apoyo, así como a toda la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna y Cuidados Paliativos del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera por permitir enriquecerme de la sabiduría de todos sus profesionales. Sus consejos, intercambio de ideas y amistad han enriquecido mi experiencia académica y personal.

En resumen, este logro no es solo mío, sino el resultado del esfuerzo conjunto de muchas personas que han estado a mi lado a lo largo de este viaje. Estoy profundamente agradecido por su apoyo, comprensión y amor incondicional.

Gracias a todos por ser parte de este logro y por acompañarme en este importante capítulo de mi vida.

Con gratitud,

# Índice

I. Abreviaturas.....	10
II. Resumen .....	12
III. Abstract .....	13
IV. Introducción .....	14
1. Coagulopatía asociada a la COVID-19 .....	14
2. Mecanismos subyacentes al tratamiento con heparina de COVID-19 .....	18
3. El papel de la heparina y otros anticoagulantes en la COVID-19 .....	20
V. Justificación de la tesis .....	22
VI. Hipótesis y objetivos .....	23
1. Hipótesis.....	23
2. Objetivos .....	23
VII. Material y métodos .....	24
1. Diseño del estudio .....	24
2. Pacientes.....	24
3. Selección de escalas de riesgo trombótico y hemorrágico .....	25
4. Variables .....	31
5. Análisis estadístico.....	31
6. Obtención de los datos .....	32
VIII. Resultados .....	33
1. Resultados primarios .....	34
2. Resultados secundarios .....	39
IX. Discusión.....	41
1. Características del paciente según criterios de gravedad .....	41
2. Posología de la heparina de bajo peso molecular.....	42
3. Análisis de laboratorio .....	48
a. Tiempo de protrombina .....	48
b. Dímero-D .....	49
c.Ferritina .....	49
4. Uso de escalas radiológicas, pronósticas y de riesgo trombótico/hemorrágico .....	50

a. Escala de RALE .....	50
b. “CALL score” .....	51
c. Escalas de riesgo protrombótico y hemorrágico.....	51
5. Otros tratamientos .....	53
6. Implicaciones en las guías de práctica clínica.....	54
7. Fortalezas y debilidades .....	56
8. Perspectivas del estudio .....	58
X. Conclusiones .....	60
XII. Bibliografía.....	61
XIII. Anexos.....	76
1. Evaluación del Comité Ético de la Investigación de Cádiz.....	76
2. Artículo publicado.....	77
3. Proyecto de investigación.....	94

## I. Abreviaturas

- AHA: American Heart Association
- ACC: American College of Cardiology
- ACCP: American College of Clinical Pharmacy
- ADP: monofosfato de adenosina
- aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada
- AT: antitrombina
- AT1R: receptor de angiotensina II tipo 1
- CALL: Comorbidity, Age, Lymphocyte, Lactate dehydrogenase
- CD40L: ligando de diferenciación de grupo 40
- CID: coagulopatía intravascular diseminada
- CKD-EPI-09: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration de 2009
- COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019
- DPP-4: dipeptidil Peptidasa 4
- ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ETEV: enfermedad tromboembólica venosa
- FDA: Food and Drug Administration
- FGE: filtrado glomerular estimado
- FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno
- HBPM: heparina de bajo peso molecular
- IC: intervalo de confianza
- ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1
- IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- IL: interleukina
- ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis
- MDM: microvesículas derivadas de monocitos
- MERS-CoV: coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente
- NET: trampas extracelulares de neutrófilos
- NO: óxido nítrico
- PAI-1: activador del plasminógeno 1
- PC: proteína C
- PS: proteína S
- PSGL-1: ligando de glicoproteína 1 de selectina P
- PT: tiempo de protrombina
- RR: riesgo relativo

- RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
- SADEMI: Sociedad Andaluza de Medicina Interna
- SAHOS: síndrome de apnea e hipoapnea del sueño
- SAMFYC: Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria
- SARS-CoV: virus del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo
- SARS-CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
- SpO2: saturación de oxígeno periférico
- SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
- TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina
- TF: factor tisular
- TFPI: inhibidor del factor tisular de la vía de coagulación
- TM: trombomodulina
- t-PA: activador del plasminógeno tisular
- TEP: tromboembolismo pulmonar
- TF: factor tisular
- TNF: factor de necrosis tumoral
- TVP: trombosis venosa profunda
- UCI: unidad de Cuidados Intensivos
- VCAM-1: molécula de adhesión de células vasculares 1
- vWF: factor de von Willebrand

## II. Resumen

### Introducción

Algunos pacientes con COVID-19 presentan complejas anomalías en la coagulación que se relacionan con la mortalidad. Aún no existe un consenso sobre la dosis óptima de heparina de bajo peso molecular en pacientes hospitalizados con neumonía SARS-CoV-2.

### Objetivos

Evaluar los efectos de la adaptación de diferentes posologías de la heparina de bajo peso molecular, según la situación protrombótica, sobre la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y los eventos tromboembólicos y hemorrágicos, en los pacientes ingresados con neumonía por SARSCoV-2 en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Evaluar la adecuación de varias escalas de riesgo trombótico y hemorrágico en el contexto de la COVID-19.

### Material y métodos

Estudio de cohortes, retrospectivo, observacional y analítico en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera con pacientes mayores de 18 años ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 entre el 1 de octubre de 2020 y el 31 de enero de 2021. Se clasificaron a los pacientes según las dosis de HBPM que recibieron: dosis profilácticas (40 mg/24 h), intermedias (1 mg/kg/24 h) y terapéuticas (1 mg/kg/12 h). Se seleccionaron las escalas de riesgo de Caprini, la escala de predicción de Padua, la escala PRETEMED y la escala de riesgo hemorrágico IMPROVE. Se realizó un análisis de regresión logística binaria para examinar la relación entre las variables independientes y la mortalidad hospitalaria, que se utilizó como variable dependiente. Para evaluar las escalas de riesgo protrombótico y hemorrágico en relación con las diferentes dosis de HBPM, se realizó un análisis de regresión logística multinomial.

### Resultados

El uso de enoxaparina a dosis terapéuticas se asoció con una menor mortalidad durante la hospitalización en comparación con las dosis profilácticas e intermedias (RR 0,173; IC del 95%, 0,038-0,8;  $p = 0,025$ ). El puntaje de riesgo de sangrado IMPROVE se correlacionó con un mayor riesgo de hemorragias menores (RR 1,263; IC del 95%, 1,105-1,573;  $p = 0,037$ ).

### Conclusiones

En pacientes adultos hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2 que presentan un estado proinflamatorio grave y niveles elevados de dímero-D, se puede considerar el uso de dosis terapéuticas de enoxaparina, especialmente si el riesgo de sangrado es bajo según el puntaje de riesgo de sangrado IMPROVE.

### III. Abstract

#### **Introduction**

Some COVID-19 patients present complex coagulation anomalies that are related to mortality. There is still no consensus on the optimal dose of low molecular weight heparin in hospitalized patients with SARS-CoV-2 pneumonia.

#### **Objectives**

To assess the effects of adapting different dosages of low molecular weight heparin, according to the prothrombotic status, on mortality, the need for invasive mechanical ventilation, and thromboembolic and bleeding events, in patients admitted with pneumonia due to SARS-CoV-2 at the Hospital Universitario of Jerez de la Frontera. To evaluate the adequacy of various thrombotic and bleeding risk scales in the context of COVID-19.

#### **Materials and methods**

Retrospective, observational, and analytical cohort study at the University Hospital of Jerez de la Frontera with patients over 18 years of age admitted for SARS-CoV-2 pneumonia between October 1, 2020 and January 31, 2021. Patients were classified according to the doses of LMWH they received: prophylactic doses (40 mg/24 h), intermediate doses (1 mg/kg/24 h), and therapeutic doses (1 mg/kg/12 h). The Caprini risk scales, the Padua prediction scale, the PRETEMED scale, and the IMPROVE bleeding risk score were selected. A binary logistic regression analysis was performed to examine the relationship between independent variables and hospital mortality, which was used as the dependent variable. To evaluate thrombotic and hemorrhagic risk scales in relation to different doses of LMWH, a multinomial logistic regression analysis was performed.

#### **Results**

The use of enoxaparin at therapeutic doses was associated with lower mortality during hospitalization compared to prophylactic and intermediate doses (RR 0.173; 95% CI, 0.038-0.8;  $p = 0.025$ ). The IMPROVE bleeding risk score was correlated with an increased risk of minor bleeding (RR 1.263; 95% CI, 1.105-1.573;  $p = 0.037$ ).

#### **Conclusions**

In adult patients hospitalized with SARS-CoV-2 pneumonia who present with severe proinflammatory state and elevated levels of D-dimer, the use of therapeutic doses of enoxaparin may be considered, especially if the risk of bleeding is low according to the IMPROVE bleeding risk score.

## IV. Introducción

### 1. Coagulopatía asociada a la COVID-19

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus se identificó como causante de neumonía en Wuhan, China (1,2). El agente causante del virus responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha sido identificado como coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Su propagación fue rápidamente progresiva, declarándose como pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020 (3).

Los pacientes con COVID-19 presentan diversas manifestaciones clínicas y complicaciones. Aunque los síntomas respiratorios son los más característicos de la COVID-19 (4), algunos pacientes presentan alteraciones protrombóticas complejas que están estrechamente relacionadas con la mortalidad (5,6).

Múltiples mecanismos patogénicos están involucrados en la COVID-19, entre ellos su asociación con trastornos de la coagulación que incrementa el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE), lo que aumenta el riesgo de muerte (7,8). La incidencia de ETE en pacientes con COVID-19 ha sido descrita en diversos estudios (9–11).

Se ha descrito una baja incidencia de ETE en pacientes con COVID-19 oligosintomáticos (12). Sin embargo, en pacientes con COVID-19 grave supera el 20% y específicamente en pacientes ingresados en UCI alcanza hasta el 70% (13,14).

La coagulación comienza con la unión del SARS-CoV-2 al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en las células endoteliales, lo que provoca inflamación sistémica y vascular (incluido el aumento del fibrinógeno y la interleucina-6) que conduce y expone el factor tisular y el colágeno en la sangre, liberando el factor de von Willebrand (vWF) de los gránulos de Weibel-Palade (15). Seguidamente, las plaquetas son expuestas y activadas por el factor tisular, colágeno y vWF para liberar monofosfato de adenosina (ADP). Además, el vWF induce aún más el reclutamiento de plaquetas, lo que conduce a la activación, agregación y génesis de coágulos. La interacción del factor VII y del factor tisular activa la vía extrínseca y el colágeno expuesto inicia la vía intrínseca. Ambas vías convergen en una vía de coagulación común que termina con la estructuración de hebras de fibrina, lo que resulta en la formación de coágulos estables de plaquetas y fibrina (16).

Además, el receptor ECA2 está regulado a la baja por la unión del SARS-CoV-2, lo que aumenta los niveles de angiotensina-2, que da como resultado una coagulopatía inducida por angiotensina-2. La angiotensina-2 activa las plaquetas que producen selectina P, expresan el ligando de diferenciación de grupo 40 (CD40L) que se une a CD40 junto al ligando de glicoproteína 1 de selectina P (PSGL-1) expresado en los neutrófilos para formar trampas extracelulares de neutrófilos (NET), que tienen potentes propiedades protrombóticas e inactivan

la trombosmodulina (17). Así, la angiotensina 2 contribuye a la trombogénesis. Induce la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y de la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1) en las células endoteliales a través del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R) y favorece la producción de factor tisular en monocitos con P-selectina (18). Asimismo, la inmovilidad secundaria a la ventilación mecánica y mayores presiones positivas hacia el final de la espiración, que disminuyen el flujo sanguíneo en el retorno venoso, favorecen la estasis venosa (19).

El SARS-CoV-2 invade directamente las células endoteliales, lo que desencadena daño endotelial. La disfunción de las células endoteliales, a través de la tormenta de citoquinas, es un mecanismo importante de señalización patológica en la coagulopatía asociada a la COVID-19. Las consecuencias fisiopatológicas más importantes de la disfunción de las células endoteliales son la hipercoagulabilidad y la angiogénesis (20). La hipercoagulabilidad inducida por la disfunción de las células endoteliales podría ser causada por cambios en la cantidad de PAI-1, trombosmodulina, antígeno vWF e inhibidor de la vía del factor tisular (21).

El daño endotelial también se produce mediante la activación de la vía alternativa del complemento a través de la proteína espiga del SARS-CoV-2. Los pacientes con COVID-19 presentan marcadores plasmáticos elevados de activación del complemento y disfunción endotelial, tales como C5b-9 soluble, C5a, vWF, activador tisular del plasminógeno (tPA) y PAI-1. En este sentido, los niveles de C5b-9 soluble y vWF se han correlacionado con la gravedad de la enfermedad (22).

El estado de hipercoagulabilidad puede inducirse debido a variaciones en los factores protrombóticos, tales como la elevación del fibrinógeno, dímeros D y factor VIII (figura 1). Hay estudios que han demostrado la existencia de hiperviscosidad a través de la viscosimetría capilar y estimaron que la hiperviscosidad promueve la hipercoagulación (23).

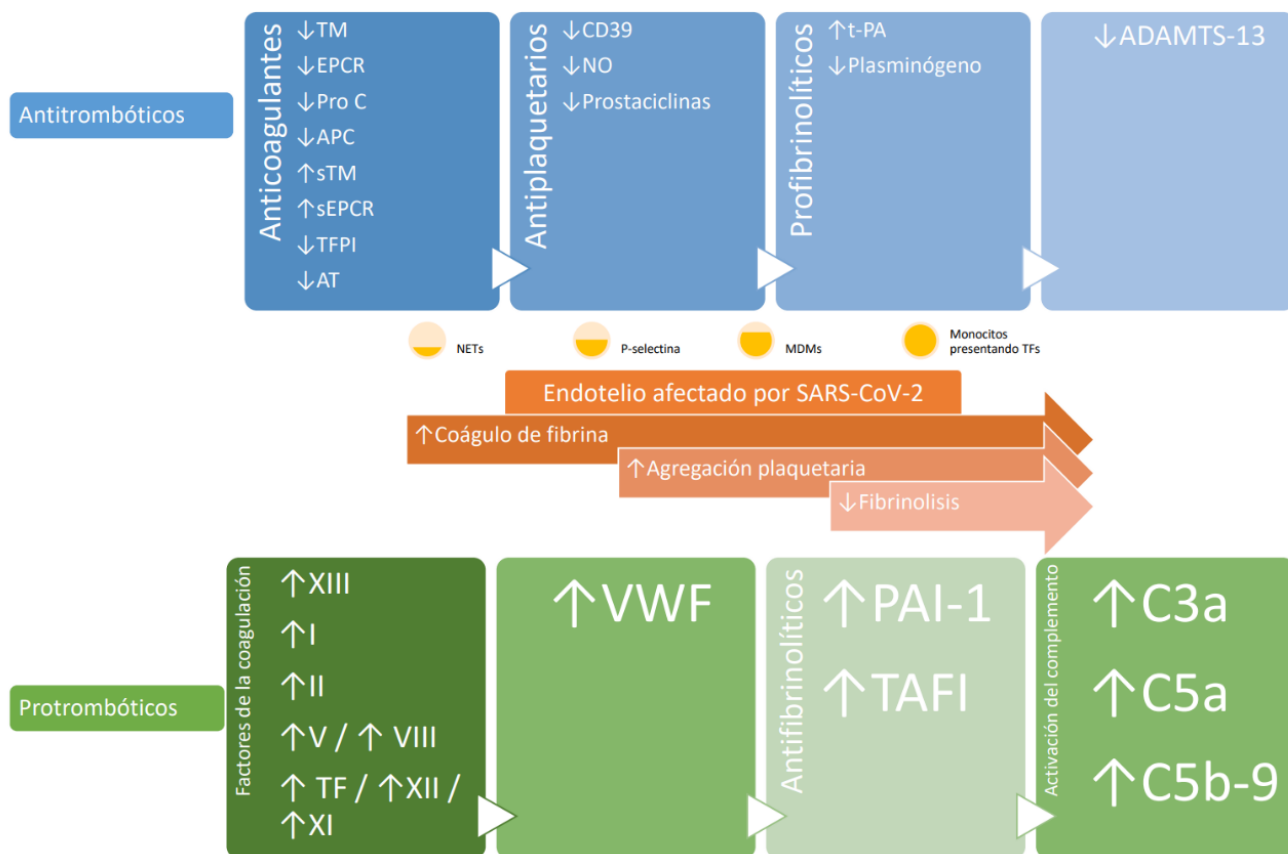


Figura 1. Resumen de la fisiopatología hipercoagulabilidad en COVID-19. COVID-19 puede aumentar el estado protrombótico y disminuir el estado antitrombótico, lo que predispone a los pacientes a la formación de coágulos de fibrina y agregación plaquetaria. El sistema del complemento y la coagulación son funcionalmente dependientes, y la activación del complemento se encuentra entre los principales impulsores de la coagulopatía asociada a COVID-19. Los neutrófilos contribuyen a este proceso mediante la liberación de NET, que activa las plaquetas y las vías de coagulación extrínseca e intrínseca e inactiva los anticoagulantes naturales. Los monocitos activan la vía extrínseca de la coagulación mediante la expresión y liberación de TFs activados (24).

AT, antitrombina; EPCR, receptor de proteína C endotelial; PC, proteína C; PS, proteína S; TF, factor tisular; TFPI, inhibidor del factor tisular de la vía de coagulación; TM, trombosmodulina; t-PA, activador del plasminógeno tisular, es profibrinolítico y sirve para activar el plasminógeno; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno 1, inhibe el t-PA y es antifibrinolítico; TAFI, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina; vWF, factor von Willebrand, ayuda a las plaquetas a unirse entre sí y a la superficie del vaso; NO, óxido nítrico; CD39, una ectoADPasa asociada a la membrana; NET, trampa extracelular de neutrófilos; MDM, microvesículas derivadas de monocitos.

En este contexto, la activación de la cascada de la coagulación en esta enfermedad se desarrolla a través de la vía del factor tisular, que provoca la producción mediada por endotoxinas de interleucinas, factor de necrosis tumoral (TNF) y activación plaquetaria. La infiltración masiva posterior de plaquetas activadas puede ser responsable de infiltrados inflamatorios en el espacio endotelial y de trombocitopenia (25).

La sobreproducción de citoquinas proinflamatorias, que incluye IL-6, IL-1 y TNF, induce la tormenta de citoquinas, favoreciendo la formación de coágulos, activación plaquetaria y fallo multiorgánico. Además, los monocitos y macrófagos con SARS-CoV-2 liberan inmediatamente factor tisular que desencadena la cascada de coagulación (26).

La disfunción de la coagulación del SARS-CoV-2 es un mecanismo particular del virus resultado de su interacción con el sistema renina-angiotensina y la vía fibrinolítica. Los niveles altos de PAI-1, que actúa como un inhibidor principal de la fibrinólisis que interfiere con el tPA y la uroquinasa, se relacionaron con mayor riesgo de eventos tromboembólicos (27).

Estas anomalías de la coagulación sugieren un estado de hipercoagulabilidad diferente de la coagulopatía intravascular diseminada (CID) y de la trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna. En general, la CID tiene asociada una tendencia hemorrágica derivada de la activación secundaria de la fibrinólisis, mientras que el principal hallazgo clínico en la COVID-19 es la trombosis (5). Además, la CID se caracteriza por la presencia de productos de degradación de fibrina elevados, como se observa en la COVID-19, incluido un aumento marcado en los niveles de dímero D. Sin embargo, otros parámetros de coagulación como el fibrinógeno, el vWF y la actividad del factor VIII presentes en la COVID-19 difieren respecto a la CID (28).

Por lo tanto, el estado de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19 se parece más a la CID compensada que a la CID aguda. Tanto en la CID como en la COVID-19 hay un marcado incremento del dímero D y de productos de degradación de fibrina, que están asociados con la mortalidad por COVID-19 (29). Por el contrario, la prolongación del tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en pacientes con COVID-19 es discreta. El aumento tanto del fibrinógeno como del factor VIII pueden interpretarse como un hallazgo más típico en respuesta a la COVID-19 que en la situación de una CID. Aunque la trombocitopenia también se considera un factor de riesgo asociado a mortalidad, el nivel de trombocitopenia que se observa en pacientes con COVID-19 es menor que el que se observa comúnmente en la CID (30).

La coagulopatía asociada a la COVID-19 puede ocurrir en múltiples órganos y manifestarse en forma de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, isquemia mesentérica o de extremidades, trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP). A partir de hisopos faríngeos y muestras de suero se analizó mediante RT-PCR en tiempo real el

ácido nucleico del SARS-CoV-2, evaluando la relación entre la ARNemia del SARS-CoV-2 y el daño orgánico (insuficiencia respiratoria, daño cardíaco, renal y anomalías de la coagulación) en pacientes con COVID-19. Los pacientes con elevada ARNemia se relacionaron con un dímero-D elevado, estableciéndose la hipótesis de que la inducción de estos factores procoagulantes puede favorecer la trombosis (31).

Los estudios de autopsias han demostrado que la hipercoagulabilidad contribuye a la mortalidad en pacientes con COVID-19. Las autopsias de pacientes con COVID-19 revelaron la presencia de ETEV en casi el 20% y de microtrombosis alveolo-capilar en casi la mitad de ellos. Se confirmó que algunas de estas muertes se debieron a ETEV a pesar de haber recibido algún tipo de terapia anticoagulante (32). También se ha comparado la patología pulmonar de los pacientes que fallecieron por COVID-19 con la de un grupo de control que murió por gripe u otras enfermedades, confirmándose un aumento significativo del daño endotelial, trombosis con microangiopatía y capilares alveolares en la en la neumonía por SARS-CoV-2 (33).

Otro estudio reveló microtrombosis en los pulmones de pacientes que fallecieron por COVID-19, la mayoría de los cuales habían recibido anticoagulación profiláctica, correlacionándose con factores de riesgo de ETEV como edad avanzada, género masculino, origen étnico, enfermedad de las arterias coronarias, antecedentes de infarto de miocardio, hipertensión arterial y niveles de dímero-D superiores a 500 ng/ml. Los eventos tromboembólicos se asociaron con un aumento de la mortalidad (34).

## 2. Mecanismos subyacentes al tratamiento con heparina de COVID-19

La heparina puede tener mecanismos de acción beneficiosos en pacientes con COVID-19, tales como la eficacia antiviral directa contra el SARS-CoV-2 (35,36). Se supone que la fusión del SARS-CoV-2 y la entrada en la célula huésped, como los virus del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y del coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), están mediadas por la unión de la espiga viral a los receptores de la ECA2 (37). Se ha demostrado *in vitro* que el heparán sulfato de superficie celular, un tipo de glicosaminoglicano que se encuentra en la heparina, es necesario para la entrada e infectividad del coronavirus humano NL63 y el SARS-CoV. Como coreceptor de las moléculas de adhesión, se cree que el heparán sulfato interactúa con la proteína espiga, lo que podría ser el paso inicial para promover el contacto con el SARS-CoV-ECA2 (38).

En efecto, la proteína espiga del SARS-CoV-2, al igual que otras proteínas del coronavirus, se une al heparán sulfato con más afinidad que las proteínas espiga del MERS-CoV y el SARS-CoV. Además, la proteína espiga del SARS-CoV-2 parece unirse de forma potente a la heparina (39).

La heparina tiene propiedades antiinflamatorias tanto a nivel vascular como en las vías respiratorias, lo que podría ayudar con la inflamación causada por el COVID-19. La heparina se une y afecta la función de varias proteínas que intervienen en la inflamación, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas 4, la IL-8, el factor 1a derivado del estroma y la elastasa de neutrófilos (40). Las acciones antiinflamatorias de la heparina y sus componentes (fundamentalmente los fragmentos de heparán sulfato de glicosaminoglicano), son principalmente la reducción de la inflamación por contacto con proteínas proinflamatorias y la prevención de la adhesión y entrada de citoquinas proinflamatorias (41).

Muchos estudios han demostrado que la heparina puede disminuir la inflamación al interferir con mediadores inflamatorios clave. El SARS-CoV, el virus que causó la pandemia del SARS de 2003, provoca la liberación de citoquinas inflamatorias y otras proteínas relacionadas con la respuesta inmunitaria como TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 (42). En células endoteliales humanas estimuladas con lipopolisacáridos y monocitos humanos, se ha demostrado que la heparina inhibe directamente el factor nuclear kappa-potenciador de la cadena ligera de la señalización de las células B activadas. Con respecto a la infiltración de células inflamatorias, demostrada patológicamente en la COVID-19, la heparina puede interactuar directamente con las células endoteliales vasculares, lo que resulta en una disminución del reclutamiento del sistema inmunitario innato y de la prevención de la activación directa de neutrófilos (43). Más allá de la COVID-19, se ha demostrado que la heparina reduce la inflamación en varios modelos preclínicos de inflamación grave, como la pancreatitis y la sepsis (44). Algunos ensayos clínicos que han utilizado la heparina como fármaco antiinflamatorio han arrojado pruebas modestas de eficacia en asma, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome coronario agudo (45).

En particular, un estudio clínico retrospectivo mostró que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría reducir significativamente los niveles plasmáticos de IL-6 en pacientes con COVID-19 (46). Algunas hipótesis han sugerido que la heparina como agente antiinflamatorio tiene una utilidad potencial en el tratamiento de la miocarditis asociada con COVID-19 (40). La proteína fijadora de heparina, una proteína antimicrobiana catiónica, está elevada en pacientes críticos con COVID-19. La correlación de la proteína fijadora de heparina con el empeoramiento de la COVID-19 sugiere su papel fundamental en la respuesta inflamatoria sistémica (47).

La heparina también puede actuar sobre las vías de coagulación que afectan a los pulmones, lo que puede mejorar la supervivencia del huésped en la COVID-19. Aunque se ha demostrado que la trombosis intravascular asociada a una enfermedad crítica en modelos animales de daño pulmonar es perjudicial, la coagulación dentro de los alvéolos y las vías respiratorias protege a los pulmones (48). Esto es especialmente evidente en modelos animales de neumonía viral, donde la pérdida transgénica del factor tisular epitelial aumentó significativamente la

mortalidad animal después de la infección por gripe. Por el contrario, la eliminación transgénica del factor tisular endotelial no afectó al daño inducido por la gripe. La coagulación intraalveolar puede, por lo tanto, proporcionar un papel teleológico de aislamiento de patógenos pulmonares, protegiendo así al huésped de una infección generalizada (49).

### 3. El papel de la heparina y otros anticoagulantes en la COVID-19

La utilidad de la heparina como anticoagulante en COVID-19 se abordó por primera vez en un estudio retrospectivo de 449 pacientes con COVID-19 en Wuhan (China) donde la profilaxis en pacientes médicos es relativamente poco común debido a la baja incidencia de ETEV. En esta cohorte, 350 pacientes no recibieron tratamiento con heparina (ni profilaxis en dosis bajas ni tratamiento en dosis altas), mientras que 99 recibieron tratamiento profiláctico con heparina en dosis bajas. Los pacientes con niveles elevados de dímero-D (6 veces el límite superior de lo normal) o niveles de coagulopatía inducida por sepsis que recibieron heparina a dosis profilácticas tuvieron una mortalidad aproximadamente un 20% menor que los pacientes que no la recibieron (50). También se ha comunicado que el activador tisular del plasminógeno intravenoso, un potente trombolítico, mejora transitoriamente la oxigenación en el síndrome de distrés respiratorio agudo relacionado con la COVID-19, lo que respalda la relevancia clínica de la trombosis en la enfermedad grave (51).

En un estudio de cohorte nacional de 4.297 pacientes con COVID-19 en Estados Unidos que comparó la administración de heparina como anticoagulante a dosis profilácticas dentro de las primeras 24 horas versus no anticoagular, se observó una reducción del riesgo relativo de mortalidad (52). Otra investigación observacional retrospectiva multicéntrica en pacientes con COVID-19 en Italia demostró que el uso de heparina se asoció de forma independiente con tasas de mortalidad reducidas, particularmente en pacientes mayores de 59 años (53).

Estos datos proporcionaron evidencia sólida en la práctica clínica habitual para respaldar las pautas que recomiendan el uso de anticoagulantes, al menos a dosis profilácticas, como tratamiento de primera línea para pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario.

Varios estudios han comparado los efectos de la HBPM en las diferentes dosis. Algunos de estos trabajos han descrito que la HBPM a dosis terapéuticas o intermedias no mejoran significativamente los resultados clínicos, como la necesidad de usar ventilación mecánica invasiva o no invasiva, ingreso en UCI y muerte, en comparación a dosis profilácticas (54–57).

Por otro lado, otras publicaciones han descrito que las dosis terapéuticas de HBPM podrían reducir los eventos tromboembólicos y las muertes en comparación con el tratamiento profiláctico o con dosis intermedias en pacientes de alto riesgo de COVID-19 con niveles elevados de dímero D (58–61).

En la actualidad (finales de 2021), la mayoría de las guías no recomiendan el uso rutinario de dosis terapéuticas de HBPM debido a que aún no se considera que haya evidencia suficiente para su empleo por defecto. No obstante, algunas sociedades científicas ya consideran su uso en circunstancias específicas, especialmente en relación a pacientes con alto riesgo protrombótico según sus valores de dímero-D (62).

Además, se están evaluando otras opciones como anticoagulantes que podrían tener un impacto en el curso de la COVID-19. Por ejemplo, se llevó a cabo un ensayo piloto controlado aleatorio multicéntrico para determinar si la bivalirudina era una alternativa efectiva a la enoxaparina para reducir el tiempo de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 en riesgo de complicaciones tromboembólicas y, aunque los resultados preliminares fueron prometedores, se necesitan más investigaciones para establecer su eficacia en esta población (63). Se han realizado ensayos clínicos con anticoagulantes de acción directa, como el ensayo ACT (64) que estudió la combinación de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más aspirina 100 mg en pacientes hospitalizados por COVID-19, sin diferencias significativas respecto a menor mortalidad o riesgo de ETEV. Otro ejemplo es el trabajo MICHELLE (65), en el que se objetivó que en pacientes con alto riesgo trombótico (escala IMPROVE de riesgo tromboembólico  $\geq 4$  o de 2-3 con un dímero-D  $>500$  ng/mL) dados de alta por COVID-19, la tromboprofilaxis con rivaroxabán 10 mg/día durante 35 días disminuyó el riesgo de ETEV en comparación con la ausencia de tromboprofilaxis extendida. El estudio ACTIV-4B (66) se centró en pacientes ambulatorios con COVID-19, comparando el uso de aspirina, apixabán 2,5 mg cada 12 horas o 5 mg cada 12 horas frente a placebo, sin demostrarse la reducción de la tasa de un resultado clínico compuesto (mortalidad por cualquier causa, ETEV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o hospitalización por causa cardiovascular o pulmonar). Por tanto, el uso de anticoagulantes de acción directa no ha superado como fármaco de elección al empleo de HBPM para la tromboprofilaxis en la COVID-19 y actualmente no se recomienda en las guías de práctica clínica (67–69).

El objetivo principal de este estudio es determinar la efectividad del ajuste de la dosis de HBPM en función de las condiciones protrombóticas para reducir la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2. Entre nuestros objetivos secundarios se encuentran evaluar el impacto de este ajuste de dosis en la incidencia de eventos tromboembólicos/hemorrágicos, así como valorar la fiabilidad de diferentes escalas de riesgo trombótico y hemorrágico en el contexto de la COVID-19. Al combinar datos clínicos, analíticos y escalas de riesgo, se pretende proporcionar evidencia sólida como ayuda en la toma de decisiones clínicas.

## V. Justificación de la tesis

La COVID-19 se ha relacionado con un alto riesgo de complicaciones trombóticas, como la TVP, embolia pulmonar y CID. Anticoagulantes como la HBPM se han utilizado ampliamente en la prevención y el tratamiento de estas complicaciones, sin embargo, la dosis óptima de HBPM en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 es aún objeto de debate.

La complejidad y variación en la dosificación de HBPM podría depender de diversos factores, como la gravedad de la enfermedad, presencia de comorbilidades y el riesgo de complicaciones trombóticas. Por ello, es esencial determinar la dosis óptima para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir el riesgo de complicaciones trombóticas. Esta tesis se enfocará en evaluar la situación protrombótica de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 y establecer una estrategia de dosificación adecuada para la HBPM.

Estos hallazgos pueden permitir un uso más eficaz de la HBPM, mejorando así el pronóstico de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Además, los resultados obtenidos en esta investigación podrían ser útiles en la gestión de pacientes con otras enfermedades infecciosas y situaciones protrombóticas, aportando una mejor comprensión de los tratamientos anticoagulantes en distintos contextos clínicos.

## VI. Hipótesis y objetivos

### 1. Hipótesis

La adaptación de la posología de la HBPM, según la situación protrombótica del paciente hospitalizado con neumonía por SARS-CoV-2, podría disminuir la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, así como condicionar la reducción de los eventos tromboembólicos con una tasa asumible de eventos hemorrágicos.

### 2. Objetivos

Evaluar los efectos de la adaptación de la posología de la heparina de bajo peso molecular, según la situación protrombótica, sobre la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y los eventos tromboembólicos y hemorrágicos, en los pacientes ingresados con neumonía por SARSCoV-2 en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Evaluar la adecuación de varias escalas de riesgo trombótico y hemorrágico en el contexto de la COVID-19.

## VII. Material y métodos

### 1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohortes, retrospectivo, observacional y analítico en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera con pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 (confirmado por RT-PCR o prueba de antígeno) entre el 1 de octubre de 2020 y el 31 de enero de 2021 (segunda y tercera oleada en España). Se clasificaron a los pacientes según las dosis de HBPM que recibieron: dosis profilácticas (40 mg/24 h), intermedias (1 mg/kg/24 h) y terapéuticas (1 mg/kg/12 h) de enoxaparina según el protocolo elaborado en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera (Figura 2).

### 2. Pacientes

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores o iguales a 18 años con PCR o prueba de antígeno para SARS-CoV-2 positiva y neumonía evidenciada por una radiografía o TC de tórax, ingresados en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Los criterios de exclusión fueron pacientes con anticoagulación terapéutica crónica ambulatoria por cualquier justificación clínica, ausencia de datos que impidieran la adecuada recogida de las variables de estudio, pacientes definidos clínicamente al alta de infección con alta sospecha de COVID-19 sin confirmación microbiológica por PCR o prueba de antígeno, o pacientes con antecedentes hereditarios de diátesis protrombótica.

Enoxaparina		
<b>Dosis profilácticas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg/24h</li><li>• En todos los pacientes hospitalizados, salvo contraindicación</li></ul>	<b>Dosis intermedias</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 mg/kg/24h</li><li>• Si dímero-D &gt;2000 ng/mL</li><li>• Evaluar independientemente del dímero-D si la ferritina es mayor a 3 veces el límite normal.</li></ul>	<b>Dosis terapéuticas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1mg/kg/12h</li><li>• Si dímero-D &gt; 3000 ng/mL</li><li>• Evaluar independientemente del dímero-D si el riesgo de progresión de COVID-19 es muy alto según el CALL score.</li></ul>

Figura 2. Protocolo de anticoagulación que se utilizó para los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera desde el 1 de octubre de 2020 y el 31 de enero de 2021. CALL score se basa en variables demográficas (edad), clínicas (comorbilidades) y analíticas (linfocitos y lactato deshidrogenasa) (70).

### 3. Selección de escalas de riesgo trombótico y hemorrágico

Se seleccionaron cuidadosamente una serie de escalas de riesgo trombótico y hemorrágico consideradas útiles para el estudio. Estas escalas se eligieron porque se cree que reflejan y tienen en cuenta de manera efectiva los factores relacionados con la coagulopatía causada por COVID-19 (71). Las escalas elegidas, resumidas a continuación junto con la evidencia relevante sobre su uso en relación con la COVID-19, son la escala de riesgo de Caprini, la escala de predicción de Padua, la escala PRETEMED y la escala de riesgo hemorrágico IMPROVE.

La escala de riesgo de Caprini (tabla 1) es una herramienta de evaluación de riesgo utilizada para predecir la aparición de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos. Esta escala consta de 20 variables y se deriva de un estudio prospectivo que incluyó a 538 pacientes de Cirugía General (72). Si un paciente obtiene una puntuación igual o superior a 3, se considera de alto riesgo de ETEV.

La escala de Caprini ya ha sido respaldada por el American Venous Forum para la evaluación del riesgo de ETEV al ingreso y al alta. Además, ha sido validada en más de 250.000 pacientes en más de 100 ensayos clínicos en todo el mundo (73).

Algunos estudios de cohortes han encontrado que, en pacientes ingresados por COVID-19 y HBPM a dosis profilácticas, existe una correlación significativa entre la escala de Caprini y el riesgo de ETEV en pacientes con COVID-19 (74).

<b>Variable</b>	<b>Valor</b>	<b>Puntuación</b>
Edad	Menos de 41 años	0
	Entre 41 y 60 años	1
	Entre 61 y 74 años	2
	75 años o más	3
Índice de masa corporal	Menos de 25 kg/m <sup>2</sup>	0
	Entre 25 y 30 kg/m <sup>2</sup>	1
	Entre 30 y 40 kg/m <sup>2</sup>	2
	40 kg/m <sup>2</sup> o más	3
Duración de la cirugía	Menos de 1 hora	0
	Entre 1 y 2 horas	1
	Entre 2 y 3 horas	2
	3 horas o más	3
Tipo de cirugía	Cirugía menor, ambulatoria o no quirúrgica	0
	Cirugía mayor sin factores de riesgo adicionales	1
	Cirugía mayor con factores de riesgo adicionales (por ejemplo, cirugía de pelvis o abdomen)	2
Antecedentes personales de trombosis venosa profunda o embolia	No	0
	Sí, hace más de un año	1
	Sí, en el último año	3
Enfermedad inflamatoria crónica o cáncer	No	0
	Sí, no metastásico	1
	Sí, metastásico	2
Enfermedad cardiovascular o pulmonar crónica	No	0
	Sí, moderada (ej: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca leve, hipertensión arterial)	1
	Sí, grave (ej: insuficiencia cardíaca grave, enfermedad pulmonar intersticial)	3
<b>Puntuación de 0 a 1: riesgo bajo. De 2 a 3: riesgo moderado. De 4 a 8: riesgo alto</b>		

*Tabla 1. Escala de Caprini*

La escala de predicción de Padua (tabla 2) es un instrumento de evaluación de riesgos que se elaboró mediante la adaptación del modelo Kucher original (75) y se utiliza para determinar la probabilidad de ETEV en pacientes no quirúrgicos que están hospitalizados. En el año 2010, se diseñó como un modelo predictivo que permite identificar la propensión de los pacientes a la ETEV. Está conformada por 11 variables de riesgo, tomando en consideración la situación actual del paciente, como neoplasia activa, cirugía reciente o inmovilidad, además de sus características, como la edad y el índice de masa corporal, y su historial clínico, como los episodios tromboembólicos o los accidentes cardiovasculares previos. Cada una de las variables tiene una puntuación que oscila entre 1 y 3. Los autores consideran de bajo riesgo aquellos que obtienen una puntuación inferior a 4 puntos, mientras que los pacientes que obtienen 4 o más puntos se consideran de alto riesgo (76). En el trabajo de Zeng et al. se evaluó la escala de Padua como un factor de riesgo independiente para la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 con éxito (77). Además, la anticoagulación profiláctica en pacientes con puntuaciones más altas demostró una pequeña ventaja en términos de mortalidad, aunque no ha alcanzado significación estadística (77). Esto sugiere que dicho baremo podría ser una herramienta prometedora para evaluar el pronóstico a corto plazo en pacientes con COVID-19.

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Puntos</b>
Cáncer activo	3
Enfermedad tromboembólica previa (excluyendo trombosis superficial venosa)	3
Disminución de la movilidad	3
Condición trombofílica conocida	3
Trauma o cirugía reciente $\leq$ 1 mes	2
Mayor de 70 años	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
Infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico	1
Infección aguda o enfermedad reumática	1
Obesidad (índice de masa corporal $\geq$ 30)	1
Tratamiento hormonal actual	1
Puntuación $\geq$ 4: alto riesgo. Puntuación $<$ 4: bajo riesgo	

*Tabla 2. Escala de Padua*

La escala PRETEMED (tabla 3) fue creada en el año 2003 por la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI) y la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC) con el fin de evaluar la profilaxis antitrombótica en pacientes con patologías agudas o crónicas. Posteriormente, fue actualizada en el año 2007. Se categoriza mediante una combinación de varias variables de riesgo para evaluar el riesgo trombotico en los pacientes. Estos parámetros incluyen factores constitucionales, hábitos y estilo de vida, fármacos, intervenciones y circunstancias clínicas agudas o crónicas.

La escala asigna un valor numérico del 1 al 3 para cada uno de estos factores y los divide en procesos precipitantes, medicamentos, procesos asociados y los relacionados con el desarrollo de ETEV. Si el resultado de la evaluación se encuentra entre 1 y 3, se recomiendan medidas generales como Trendelemburg o movilización precoz, o bien profilaxis mecánica. Sin embargo, si el resultado de la evaluación es 4, se recomienda la profilaxis farmacéutica con HBPM.

No se han encontrado estudios que evalúen la aplicabilidad de esta escala en pacientes con COVID-19 (78).

<b>Ponderación de cada factor (peso)</b>			
	1	2	3
<b>Procesos precipitantes</b>	Embarazo/puerperio Viaje en avión >6h	Enfermedad inflamatoria intestinal activa Infección aguda grave Insuficiencia cardíaca clase III Neoplasia activa	Accidente cerebrovascular (parálisis de miembros inferiores) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada Infarto agudo de miocardio clase IV Mieloma con quimioterapia activa Tratamiento de miembro inferior sin cirugía
<b>Procesos asociados</b>	Diabetes mellitus Hiperhomocistinemia Infección por virus de inmunodeficiencia humana Parálisis de miembros inferiores Trombosis venosa superficial previa	Síndrome nefrótico Trombofilia Trombosis venosa profunda previa Vasculitis	
<b>Fármacos</b>	Anticonceptivos hormonales, antidepresivos, antipsicóticos, terapia hormonal sustitutiva, inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno, raloxifeno	Quimioterapia	
<b>Otros</b>	Catéter venoso central Edad >60 años Índice de masa corporal >28 Tabaquismo >35 cigarrillos diarios	Encamamiento >4 días	
<b>Escala de riesgo</b>	<b>Peso según PRETEMED 2007</b>	<b>Incidencia estimada de enfermedad tromboembólica venosa (%)</b>	
<b>Bajo</b>	1	<0,99	
	2	1-9,9	
<b>Medio</b>	3	10-19,9%	
<b>Alto</b>	4	20-29,9%	
	5	30-39,9%	
<b>Muy alto</b>	>6	>40	

Tabla 3. Escala PRETEMED

La escala de riesgo hemorrágico IMPROVE (tabla 4) es una herramienta clínica utilizada para estimar el riesgo de hemorragia en pacientes hospitalizados. Esta escala consta de 11 ítems que incluyen la presencia de ciertas condiciones médicas y antecedentes clínicos, como insuficiencia renal, historia de sangrado gastrointestinal o genitourinario, hipertensión arterial, tratamiento con anticoagulantes orales, anemia, edad avanzada, historia de accidente cerebrovascular, deterioro cognitivo, trombocitopenia, insuficiencia hepática y presencia de enfermedad maligna. Cada ítem se puntúa con un valor según su gravedad y relevancia clínica. La puntuación total obtenida en la escala de riesgo hemorrágico IMPROVE se utiliza para determinar el riesgo de hemorragia en los pacientes hospitalizados y así poder tomar medidas preventivas adecuadas (79). Hasta ahora, esta puntuación ha mostrado una capacidad predictiva moderada y un valor predictivo negativo aceptable para el sangrado (80,81).

<b>Variable</b>	<b>Puntuación</b>
Insuficiencia renal (filtrado 30-59)	1
Insuficiencia renal (filtrado <30)	2,5
Sexo masculino	1
Edad mayor a 85 años	3,5
Edad entre 40-84 años	1
Neoplasia activa	2
Enfermedad reumática	2
Catéter venoso central	2,5
Estancia en Cuidados Intensivos	2,5
Fallo hepático (INR > 1,5)	2,5
Valor de plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup>	4
Sangrado tres meses antes del ingreso	4
Úlcera gastroduodenal activa	4,5
<b>Riesgo</b>	<b>Total</b>
No hay riesgo incrementado de sangrado	<7
Existe riesgo incrementado de sangrado	≥7

*Tabla 4. Escala de riesgo hemorrágico IMPROVE*

#### 4. Variables

Las variables cualitativas independientes fueron sexo, tabaquismo, factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y obesidad), patología respiratoria (asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea/hipopnea del sueño), grado de enfermedad renal crónica, antecedentes tratamiento de comorbilidades, gravedad radiológica definida por la puntuación RALE modificada (82) al ingreso y dosis de enoxaparina (dosis profiláctica [40 mg/24h], intermedia [1 mg/kg/24h] o terapéutica [1.5 mg/kg/24h]) con tratamientos concomitantes recibidos (dexametasona 6 mg durante 10 días, metilprednisolona 250 mg durante 3 días, tocilizumab 8 mg/kg en dosis única, anakinra 200 mg de carga y 100 mg cada 8 horas durante 7 días, ruxolitinib 20mg cada 12 horas, remdesivir 200 mg de carga y 100 mg al día durante 10 días) durante la hospitalización. Las variables cuantitativas independientes fueron la edad, la relación entre la saturación de O<sub>2</sub> periférica y la FiO<sub>2</sub>, el valor mínimo de linfocitos y tiempo de protrombina (%), junto con el valor máximo de dímero D, tiempo de tromboplastina (ratio), lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, procalcitonina y ferritina, CALL SCORE (70) y escalas de riesgo trombótico y hemorrágico (escalas PRETEMED, Padua, Caprini y la escala de riesgo hemorrágico IMPROVE). Las variables dependientes incluyeron TVP (evidenciada por ecografía doppler), tromboembolismo pulmonar (evidenciado por angioTC), eventos hemorrágicos mediante estratificación de la gravedad según la escala ISTH en eventos mayores o menores (83), resultado primario (alta o exitus) y los desenlaces secundarios (ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica invasiva y uso de cánula nasal de oxígeno de alto flujo) durante la hospitalización.

#### 5. Análisis estadístico

Inicialmente, se realizó un análisis bivariado previo al análisis multivariado para poder comparar las variables independientes con respecto a eventos tromboembólicos, eventos hemorrágicos y resultados. Las variables cuantitativas con distribución normal y anormal se compararon mediante la prueba t de Student y la prueba U de Mann-Whitney, respectivamente. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado. Los resultados se expresaron como mediana más rango intercuartílico o porcentaje, según corresponda. Aquellas variables que mostraron significación estadística en el análisis bivariado se incluyeron en un análisis de regresión logística para determinar cuáles eran variables confusoras y cuáles modificadoras del efecto. Al final del análisis se pudieron calcular los riesgos ajustados para cada variable independiente tras evaluar la existencia de interacción y confusión.

Específicamente, para el análisis estadístico intergrupos se utilizó la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba t de Student para variables continuas. Se realizó un análisis de regresión logística binaria para examinar la relación entre las variables independientes y la mortalidad hospitalaria, que se utilizó como variable dependiente. Para

evaluar las escalas de riesgo protrombótico y hemorrágico en relación con las diferentes dosis de HBPM, se llevó a cabo un análisis de regresión logística multinomial. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron con SPSS® 22.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

## 6. Obtención de los datos

Presentamos un estudio basado en la práctica clínica habitual realizada durante el periodo descrito, sin que los investigadores interfirieran o hayan interferido en los hábitos de los profesionales implicados. Por tanto, no se realiza ninguna intervención directa ni indirecta que comporte ningún riesgo para el paciente. Esta investigación se lleva a cabo de acuerdo con el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. Se ha obviado la realización de un consentimiento informado o de una hoja de información al paciente porque la investigación observacional tiene un valor social importante, su realización no sería factible o viable sin dicha dispensa, dado el elevado porcentaje de pacientes fallecidos y el largo periodo de estudio, y que entraña nulos riesgos para los participantes, factores que fueron evaluados positivamente por el Comité de Ética en su resolución. Los investigadores se comprometieron a realizar el estudio según lo establecido en el protocolo y preservarán la confidencialidad y seguridad de los datos asegurándose de que únicamente serán usados para el desarrollo de este proyecto. Además, los investigadores se comprometieron a realizar este estudio conforme a los principios éticos para las investigaciones médicas con seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (Fortaleza, 2013); así mismo, los investigadores se comprometieron a cumplir la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; el Reglamento (UE) 2016/679 del parlamento europeo y del consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos); a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica; a la Ley 41/2002 reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos de las autoridades reglamentarias para la verificación de los documentos originales y la auditoría/inspección del estudio. Se ha garantizado la disociación y el anonimato de los datos. Aunque el NUHSA fue necesario en un primer paso para la identificación de los pacientes, desde el primer momento se le realizó al NUHSA una encriptación de doble vía e irreversible, paso realizado por Dr. José Escribano Serrano, médico familia de la UGC San Roque, que no participa en la presente investigación. Por lo que la base de datos definitiva se encuentra totalmente anonimizada. Constatamos el compromiso expreso del equipo investigador de preservar la confidencialidad sobre los datos clínicos a los que accede y no realizar ninguna actividad de reidentificación de los sujetos afectados.

## VIII. Resultados

Desde el 1 de octubre de 2020 hasta el 31 de enero de 2021, 676 pacientes fueron codificados al alta como "COVID-19" en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, de los cuales se excluyeron para nuestro análisis: 100 enfermos que ingresaron en otras unidades hospitalarias por otras patologías y/o no presentaban neumonía, 78 sujetos que estaban anticoagulados por fibrilación/flutter auricular, 7 que estaban anticoagulados previamente por ETEV, 9 pacientes eran menores de edad, 1 paciente estaba anticoagulado por prótesis valvular biológica y 20 casos no tenían los datos mínimos necesarios para su inclusión en el estudio (figura 3). En total se excluyeron 215 sujetos por las razones descritas, quedando al final 461 pacientes para el análisis.

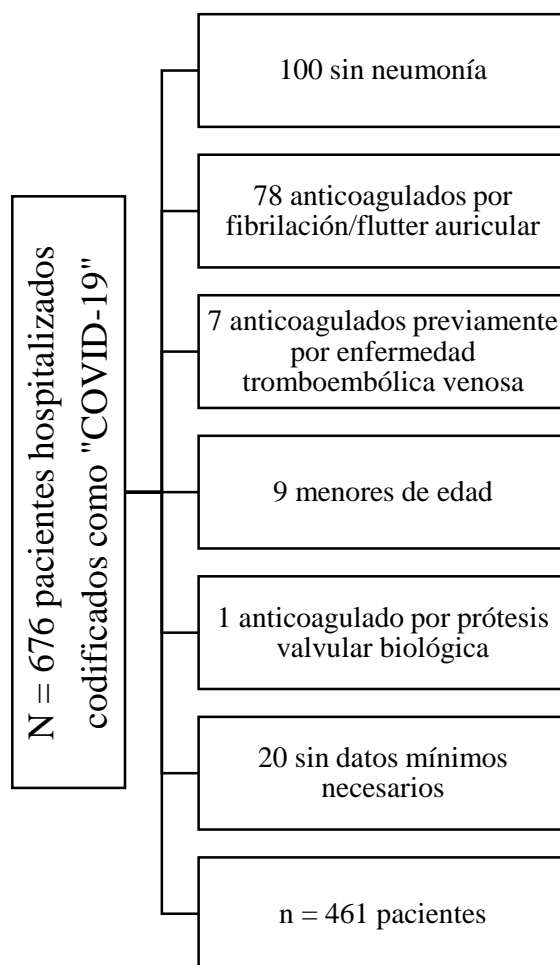


Figura 3. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes. Se describen el número de pacientes excluidos según las diferentes razones.

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se describen en la tabla 5. Los 461 pacientes analizados tenían una mediana de edad de 66 años con un rango intercuartílico de 56 a 79 años, de los cuales 264 eran hombres (57,3%). En cuanto a las comorbilidades, el 61% de los pacientes eran hipertensos (de los cuales el 23% tomaba IECAs), el 39,7% presentaban hipercolesterolemia, el 37,3% eran diabéticos (de los cuales el 9,8% tomaba inhibidores de la DPP-4), el 22,2% eran obesos y el 18% de los pacientes tenían alguna enfermedad respiratoria crónica (6,3% SAHOS, 6,1% EPOC y 5,6% asma). Además, el 44% de los pacientes tenía al menos insuficiencia renal crónica leve (menor de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y el 18,5% de los pacientes tenía una tasa de filtrado glomerular inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> según CKD-EPI-09 (84). Casi un tercio de los pacientes tomaba al menos un antiagregante.

Al ingreso, la mediana de SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue de 433 con un rango intercuartílico de 239-452 y una mediana de gravedad radiológica al menos moderada. El valor del CALL score reflejó que la enfermedad era al menos moderada en la mayoría de los casos.

En cuanto al tratamiento recibido frente a la COVID-19, el esteroide más frecuentemente administrado fue la dexametasona (6 mg) según la guía RECOVERY (85), que se administró hasta en la mitad de los casos. En cuanto a otros tratamientos, tocilizumab, anakinra y remdesivir se pautaron con una frecuencia similar, en alrededor del 5% de los casos. Además, el 22% de los pacientes recibieron ruxolitinib. Se administraron dosis profilácticas de HBPM en el 80% de los casos, dosis intermedias en el 5,9% de los casos y dosis terapéuticas en el 14,1% de los casos (tabla 5).

## 1. Resultados primarios

Un total de 103 pacientes fallecieron durante la hospitalización (22,3%). Perecieron 79 (21,4%) de los 369 pacientes que recibieron dosis profilácticas. De los 27 individuos a los que se administró dosis intermedia murieron 3 (11,1%) y de los 65 casos a los que se suministró dosis terapéutica fallecieron 21 (32,3%). El uso de enoxaparina a dosis terapéuticas se asoció con menor mortalidad intrahospitalaria en comparación con el uso de dosis profilácticas e intermedias (RR 0,173; IC 95%, 0,038-0,8; p=0,025) (tabla 6). No hubo diferencias significativas entre los diferentes regímenes de corticoterapia utilizados. El empleo de anakinra, ruxolitinib o remdesivir tampoco mostró diferencias significativas. Sin embargo el uso de tocilizumab sí se asoció con una menor mortalidad (RR 0,056; IC 95%, 0,006-0,545; p=0,013).

En el análisis de regresión logística binaria en cuanto al desenlace (alta o exitus), se observaron como factores de riesgo de mortalidad los siguientes: la edad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipidemia, la obesidad, el SAHOS, la EPOC y la función renal alterada. La gravedad radiológica al ingreso calculada con la escala RALE también se correlacionó con un aumento de la mortalidad (RR 2,078; IC 95%, 1,242-3,477; p=0,005). Éste no fue el caso con el CALL score (p = 0,22). En cuanto a las escalas de riesgo trombótico, sólo la escala de Caprini

predijo mayor mortalidad (RR 2,754; IC 95%, 1,011-7,501;  $p=0,048$ ). En cuanto a los parámetros de laboratorio, únicamente el nadir del tiempo de protrombina (%) se relacionó con menor riesgo de muerte (RR 0,939; IC 95%, 0,894-0,985;  $p=0,01$ ).

Asimismo, es relevante resaltar la observación de diferencias significativas en los valores pico de ferritina durante el ingreso en función de diversos factores (tabla 7). En primer lugar, la edad demostró influir en sus valores, con niveles de ferritina más elevados en el grupo de sujetos de 50 a 69 años ( $p=0,034$ ). Además, se encontró que el género masculino presentaba niveles de ferritina superiores. ( $p<0,001$ ). Por otro lado, la presencia de ciertas comorbilidades se asoció con valores incrementados de ferritina, específicamente la obesidad ( $p=0,032$ ), la diabetes mellitus ( $p=0,044$ ), el asma ( $p=0,029$ ) y las neoplasias ( $p=0,002$ ). Por último, el índice paquete/año como medida del hábito tabáquico mostró una correlación directa con la hiperferritinemia ( $p=0,003$ ).

<b>n = 461</b>	<b>Profilaxis (n = 369)</b>	<b>Intermedia (n = 27)</b>	<b>Terapéutica (n = 65)</b>	<b>p valor</b>
Edad, mediana (Q1-Q3) (años)	66 (55-78)	64 (54-75)	76 (63-82)	<b>&lt;0,001</b>
Hombre, n (%)	214 (58%)	16 (59,3%)	34 (52,3%)	0,67
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión arterial, n (%)	224 (60,7%)	13 (48,1%)	44 (67,7%)	0,211
Diabetes mellitus, n (%)	129 (35%)	8 (29,6%)	35 (53,8%)	<b>0,01</b>
Dislipidemia, n (%)	137 (37,1%)	9 (33,3%)	37 (56,9%)	<b>0,009</b>
Obesidad, n (%)	72 (19,5%)	13 (48,1%)	17 (26,1%)	0,117
Tabaquismo, n (%)	27 (7,5%)	2 (8%)	3 (4,9%)	0,951
Activo	84 (23,3%)	6 (24%)	16 (26,2%)	
Previo				
Enfermedad pulmonar osbtructiva crónica, n (%)	22 (6%)	4 (14,8%)	2 (3,1%)	0,098
Síndrome de apnea/hipopnea del sueño, n (%)	21 (5,7%)	2 (7,4%)	6 (9,2%)	0,539
Asma, n (%)	19 (5,1%)	1 (3,7%)	6 (9,2%)	0,381
Enfermedad renal crónica, n (%)				
G1 (n=257) (55,8%)	219 (59,3%)	17 (63%)	21 (32,3%)	<b>0,011</b>
G2 (n=119) (25,8%)	85 (23%)	7 (25,9%)	27 (41,5%)	
G3a (n=39) (8,5%)	30 (8,1%)	2 (7,4%)	7 (10,8%)	
G3b (n=27) (5,8%)	20 (5,4%)	0	7 (10,8%)	
G4 (n=12) (2,6%)	8 (2,2%)	1 (3,7%)	3 (4,6%)	
G5 (n=7) (1,5%)	7 (1,9%)	0	0	
<b>Gravedad respiratoria</b>				
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mediana (Q1-Q3)	375,7 (320-452)	323,8 (198-448)	247,9 (119-419)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Gravedad radiológica</b>				
RALE Score, mediana (Q1-Q3)	5 (4-6)	6 (4-7)	6 (5-7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Escalas</b>				
CALL Score, mediana (Q1-Q3)	10 (8-12)	10 (8-12)	11 (10-12)	<b>&lt;0,001</b>
PRETEMED, mediana (Q1-Q3)	5,26 (3-7)	6,19 (4-8)	7,35 (6-9)	<b>&lt;0,001</b>
Padua, mediana (Q1-Q3)	3,3 (1-5)	4,07 (2-6)	5,28 (4-7)	<b>&lt;0,001</b>
Caprini, mediana (Q1-Q3)	4,86 (3-6)	5,63 (4-7)	5,91 (5-7)	<b>&lt;0,001</b>
IMPROVE bleeding risk, mediana (Q1-Q3)	2,74 (1-3,5)	3,61 (2-5,5)	3,73 (2-5,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Laboratorio</b>				
Pico de dímero-D, mediana (Q1-Q3) (ng/mL)	4.452,9 (788-2109)	3.308,8 (931-5200)	17.938,8 (4144,5-23.338,5)	<b>&lt;0,001</b>
Pico de tiempo de tromboplastina activado, mediana (Q1-Q3) (ratio)	1,34 (0,94-1,1)	1,19 (0,97-1,15)	1,76 (0,98-1,17)	<b>&lt;0,001</b>
Nadir de tiempo de protrombina, mediana (Q1-Q3) (%)	77,8 (70-86)	70,7 (61-79)	73,1 (64,5-81)	<b>&lt;0,001</b>
Nadir de linfocitos, mediana (Q1-Q3) (cels/mm <sup>3</sup> )	959,8 (500-1.140)	760 (450-1.020)	655,3 (370-795)	<b>&lt;0,001</b>
Pico de lactato deshidrogenasa, mediana (Q1-Q3) (U/L)	491,6 (284-485)	430 (312-525)	504,3 (345-651)	<b>&lt;0,001</b>
Pico de proteína C reactiva, mediana (Q1-Q3) (mg/L)	154,8 (74,2-201,7)	158,9 (78-208,3)	203,8 (104,6-250,4)	<b>&lt;0,001</b>
Pico de procalcitonina, mediana (Q1-Q3) (ng/mL)	1,34 (0,06-0,31)	0,58 (0,05-0,16)	6,86 (0,1-0,69)	<b>0,001</b>
Pico de ferritina, mediana (Q1-Q3) (ng/mL)	1.456,7 (361,4-1.498,4)	2.835,3 (682,8-2.687,5)	1.582,8 (415,6-1.915,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tratamiento para la COVID-19</b>				
Esteroides, n (%)				
Dexametasona 6 mg	190 (51,5%)	14 (51,9%)	26 (40%)	0,089
Dexametasona 24 mg	98 (26,6%)	11 (40,7%)	25 (38,5%)	
Metilprednisolona 250 mg	81 (22%)	2 (7,4%)	14 (21,5%)	
Tocilizumab, n (%)	20 (5,4%)	1 (3,7%)	5 (7,7%)	0,691
Anakinra, n (%)	12 (3,3%)	3 (11,1%)	4 (4,6%)	0,12
Ruxolitinib, n (%)	81 (22%)	10 (37%)	11 (16,9%)	0,105
Remdesivir, n (%)	18 (4,9%)	2 (7,4%)	3 (4,6%)	0,834

Tabla 5. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio. SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = Relación entre la saturación de oxígeno periférico y el oxígeno inspirado fraccionado.

	Riesgo relativo	Intervalo confianza 95%	p valor
Edad	1,077	1,028-1,128	<b>0,002</b>
Hombre	2,164	0,566-8,278	0,259
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial	5,304	1,421-19,798	<b>0,013</b>
Diabetes mellitus	4,792	1,360-16,877	<b>0,015</b>
Dislipidemia	5,989	1,578-22,734	<b>0,009</b>
Obesidad	4,320	1,204-15,505	<b>0,025</b>
<b>Tabaquismo</b>			
Activo	2,248	0,464-10,895	0,315
Previo	9,619	0,673-137,438	0,095
Asma	1,620	0,051-51,053	0,784
Síndrome de apnea/hipopnea del sueño	5,123	1,072-24,495	<b>0,041</b>
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	31,623	2,979-335,625	<b>0,004</b>
<b>Enfermedad renal crónica</b>			
G2	2,937	0,666-12,942	0,155
G3a	15,736	2,103-117,761	<b>0,007</b>
G3b	4,914	0,463-52,103	0,186
G4	9,036	0,583-140,001	0,115
G5	9,642	0,187-496,062	0,260
<b>Gravedad respiratoria</b>			
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	0,995	0,990-1	0,32
<b>Gravedad radiológica</b>			
RALE Score	2,078	1,242-3,477	<b>0,005</b>
<b>Escalas</b>			
CALL Score	1,338	0,840-2,131	0,22
PRETEMED	0,764	0,361-1,618	0,482
Padua	1,218	0,633-2,343	0,555
Caprini	2,754	1,011-7,501	<b>0,048</b>
IMPROVE bleeding risk	0,976	0,662-1,438	0,901
<b>Laboratorio</b>			
Pico de dímero-D (ng/mL)	1	1	0,06
Pico de tiempo de tromboplastina activado (ratio)	0,976	0,814-1,171	0,797
Nadir de tiempo de protrombina (%)	0,939	0,894-,985	<b>0,01</b>
Nadir de linfocitos (cels/mm <sup>3</sup> )	1	0,999-1	0,177
Pico de lactato deshidrogenasa (U/L)	1,002	1-1,005	0,081
Pico de proteína C reactiva (mg/L)	1,004	0,999-1	0,117
Pico de procalcitonina (ng/mL)	1,047	0,978-1,120	0,187
Pico de ferritina (ng/mL)	1	1-1,001	0,058
<b>Tratamiento para la COVID-19</b>			
<b>Esteroides (dexametasona 6 mg)</b>			
Dexametasona 24 mg	1,823	0,522-6,36	0,346
Metilprednisolona 250 mg	0,432	0,071-2,635	0,363
<b>Heparina de bajo peso molecular (profiláctica)</b>			
Intermedia	0,108	0,011-1,033	0,53
Terapéutica	0,173	0,038-0,8	<b>0,025</b>
Tocilizumab	0,056	0,006-0,545	<b>0,013</b>
Anakinra	6,273	0,552-71,301	0,139
Ruxolitinib	0,971	0,281-3,351	0,963
Remdesivir	6,804	0,671-68,995	0,105

Tabla 6. Análisis de la mortalidad hospitalaria según dosis de HBPM y posibles variables de confusión. SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = Relación entre la saturación de oxígeno periférico y el oxígeno inspirado fraccionado. La unidad utilizada para la variable "edad" es incrementos de 1 año. La unidad utilizada para el tiempo de protrombina nadir variable se expresa en incrementos del 1%. La unidad utilizada para el tiempo máximo de tromboplastina activada se expresa en incrementos de 0,01.

<b>n = 461</b>	<b>Pico de ferritina, mediana (Q1-Q3) (ng/mL)</b>	<b>p valor</b>
<b>Edad (años)</b> < 30 30-49 50-69 > 70	361,4 (183,5-636,7) 643,1 (237,7-1.305,4) 922,4 (474,8-2.054,4) 673,2 (360,8-1.422,8)	<b>0,034</b>
<b>Sexo</b> Mujer Hombre	423,5 (258,6-972,75) 1.122,4 (620,2-2.156,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hipertensión arterial</b> Sí No	728,05 (358,3-1.577,5) 877 (382,5-1.665,3)	0,726
<b>Diabetes mellitus</b> Sí No	808,4 (374,4-1.651,4) 744,3 (328,7-1.577,5)	<b>0,044</b>
<b>Dislipidemia</b> Sí No	820,1 (373,6-1.679,2) 743,7 (380,8-1.498,4)	0,119
<b>Obesidad</b> Sí No	872,3 (455,2-1.910,1) 737,25 (332,8-1.348,8)	<b>0,032</b>
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b> Sí No	611 (360,6-1.404,3) 795,4 (373,6-1.651,4)	0,922
<b>Asma</b> Sí No	786,75 (373,8-2.687,3) 743,5 (371,6-1.579,15)	<b>0,029</b>
<b>Oncológico</b> Sí No	1.198,75 (520,3-2.123,65) 748,5 (360,6-1.519,8)	<b>0,002</b>
<b>Índice paquete/año</b> No fumador < 5 6-15 > 15	502,5 (390-615) 705,8 (321,8-1.424,6) 734,4 (381,5-2.848,9) 1.067,9 (561,4-2.229)	<b>0,003</b>

Tabla 7. Valor pico de ferritina durante el ingreso según la presencia de otras variables.

## 2. Resultados secundarios

Treinta y tres de los 369 pacientes que recibieron dosis profilácticas (8,9%), siete de los 27 individuos con dosis intermedia (25,9%) y doce de los 65 casos en el grupo de dosis terapéutica (18,5%) requirieron ingreso en la UCI. Se implementó ventilación mecánica invasiva en veintitrés de los 369 pacientes con dosis profiláctica (6,2%), en seis de los 27 con dosis intermedia (22,2%) y en diez de los 65 con dosis terapéutica (15,4%). Se requirió oxígeno por cánula nasal de alto flujo en cuarenta y nueve pacientes de los 369 con dosis profiláctica (13,3%), en cuatro de los 27 con dosis intermedia (14,8%) y en dieciocho de los 65 con dosis terapéutica (27,7%). El ajuste de la dosis de enoxaparina no se asoció con un número menor de ingresos en UCI ( $p=0,383$ ), ni con la necesidad de ventilación mecánica invasiva ( $p=0,99$ ), ni con el uso de oxígeno por cánula nasal de alto flujo ( $p=0,723$ ).

En cuanto al sangrado, en los 369 pacientes con dosis profiláctica de HBPM hubo dieciséis episodios de sangrado menor (4,3%) y ningún sangrado mayor. En el caso del grupo con dosis intermedia de enoxaparina, sólo hubo un sangrado menor de los 27 pacientes (3,7%) y ningún sangrado mayor. Por último, en los 65 pacientes con dosis terapéuticas hubo cinco pacientes con sangrado menor (7,6%) y cuatro episodios de sangrado mayor (6,1%), de los cuales dos fueron exitus.

En el análisis de regresión logística multinomial sobre el sangrado, la puntuación de riesgo de sangrado IMPROVE se correlacionó con un mayor riesgo de sangrado menor (RR 1,263; IC 95%, 1,105-1,573;  $p=0,037$ ), pero no fue posible demostrarlo en el caso de hemorragia mayor. No se pudieron demostrar diferencias significativas en cuanto al sangrado entre los tres grupos de dosis de heparina (tabla 8).

Durante el ingreso sólo se pudieron diagnosticar dos casos de TVP, uno en el grupo de dosis profiláctica y otro en el grupo de dosis intermedia, mientras que hubo cinco casos de TEP, tres en el grupo de HBPM a dosis profiláctica y dos en el grupo a dosis terapéutica. Cabe señalar que, entre los pacientes con dímero D superior a 3.000 ng/mL, se realizaron un total de 31 angioTC torácicos, de los cuales 26 no mostraron TEP. Las escalas de riesgo trombótico Padua, Caprini y PRETEMED no se correlacionaron con los eventos tromboembólicos.

Sangrado	Escala	nº de eventos	Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95%	p valor
<b>Menor</b>					
	PRETEMED		1,05	0,787-1,401	0,741
	Padua		1,029	0,738-1,434	0,868
	Caprini		1,079	0,689-1,687	0,741
	IMPROVE bleeding risk		1,263	1,105-1,573	<b>0,037</b>
	Heparina de bajo peso molecular				
	Profiláctica	16	0,702	0,235-2,093	0,525
	Intermedia	1	0,422	0,044-4,022	0,453
	Terapéutica	5	0,652	0,026-3,652	0,657
<b>Mayor</b>					
	PRETEMED		1,046	0,487-2,246	0,909
	Padua		0,865	0,379-1,974	0,730
	Caprini		1,259	0,401-3,955	0,693
	IMPROVE bleeding risk		1,511	0,837-2,728	0,171
	Heparina de bajo peso molecular				
	Profiláctica	0	*	*	*
	Intermedia	0	*	*	*
	Terapéutica	4	*	*	0,995

Tabla 8. Análisis de las diferentes escalas en relación con los eventos hemorrágicos.

\* No hay suficientes datos para el análisis. Estratificación del sangrado según la definición de la ISTH (83) (Sangrado mayor: sangrado fatal y/o 2 sangrado sintomático en un área u órgano crítico, como intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular o pericárdico, o intramuscular con síndrome compartimental, y/o sangrado que causa una caída en el nivel de hemoglobina de 2 g/dL o más, o que lleva a la transfusión de dos o más unidades de sangre entera o glóbulos rojos Sangrado menor: sangrado no fatal, en un área no crítica o órgano que causa una caída en el nivel de hemoglobina de menos de 2 g/dL sin transfusión o solo una unidad de sangre o glóbulos rojos).

## IX. Discusión

El estudio tuvo como objetivo investigar el efecto de ajustar la posología de HBPM sobre los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Estos hallazgos indican que adaptar la dosis en determinadas circunstancias específicas puede mejorar el pronóstico de la enfermedad. Además, se ha comprobado que la combinación de variables clínicas y de parámetros de laboratorio, como los incluidos en la escala de riesgo de sangrado IMPROVE, puede ayudar en la toma de decisiones. En general, se proporcionan nuevos conocimientos y recursos sobre el uso de HBPM en pacientes con COVID-19.

### 1. Características del paciente según criterios de gravedad

En primer lugar, es importante señalar que el grupo de pacientes incluidos en el estudio fue comparable al de otros registros destacados en España, como el SEMI-COVID-19 (86). Ambas recopilaciones tienen representadas en una proporción significativa a pacientes con múltiples comorbilidades, siendo la hipertensión arterial y la dislipemia las más prevalentes en ambas poblaciones. Sin embargo, en nuestra serie existe una mayor proporción de pacientes con diabetes y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica respecto al registro SEMI-COVID-19.

Al comparar esta población con la analizada en el estudio PROTHROMCOVID o los trabajos que examinan el uso de HBPM en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2, revisados para la elaboración de las guías de la ISTH (54,58,87), se observan algunas diferencias significativas. Así, en la presente investigación, los pacientes eran de mayor edad, con una edad media de 66 años, en comparación con una edad media de 55-60 años en los artículos mencionados anteriormente. Incluso, la edad de la población del grupo que recibió dosis terapéuticas fue aún mayor (media de 76 años). Además, los pacientes presentaban con mayor frecuencia otras comorbilidades, como hipertensión arterial y diabetes mellitus. En los trabajos mencionados, la prevalencia de hipertensión arterial osciló entre el 30-50%, mientras que la prevalencia de diabetes mellitus estuvo entre el 15-30%; mientras que en este estudio, la prevalencia de hipertensión arterial superó el 60%, y la de diabetes mellitus superó el 35%. Por lo tanto, la población ingresada por COVID-19 en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera analizada en este trabajo parece tener un mayor número de enfermedades concomitantes que la descrita en otras ubicaciones.

Investigaciones anteriores ya habían demostrado que la edad y las comorbilidades subyacentes, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la EPOC y la apnea obstructiva del sueño, estaban relacionadas con una mayor mortalidad en los pacientes con COVID-19 (88–90). El presente estudio confirmó esta relación.

Se ha observado que los pacientes que recibieron dosis terapéuticas de enoxaparina presentaban una mayor edad y un mayor número de comorbilidades, así como un grado más

avanzado de insuficiencia respiratoria y se objetivaban hallazgos radiológicos y de laboratorio de mayor gravedad. Este resultado estaba en consonancia con el protocolo seguido en el centro, que fue diseñado específicamente para garantizar que aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave sean tratados con dosis terapéuticas de enoxaparina. La correcta implementación del protocolo demostró su eficacia en términos de mortalidad intrahospitalaria.

## 2. Posología de la heparina de bajo peso molecular

Así, este trabajo ha demostrado una reducción estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que recibieron dosis terapéuticas de enoxaparina en comparación con aquellos que recibieron dosis profiláctica o intermedia. Aunque el intervalo de confianza para la dosis intermedia sugiere la posibilidad de que también pudiera ser beneficiosa en este sentido, no es posible afirmarlo concluyentemente con los resultados descritos. En cualquier caso, ha quedado patente que la dosis terapéutica sería la opción preferida en pacientes con enfermedad grave y/o mayor riesgo de progresión según los criterios definidos en nuestro protocolo, debido a la reducción significativa del riesgo de mortalidad objetivada. Queremos recalcar, como hemos señalado previamente, que en esta investigación los pacientes que recibieron dosis terapéuticas fueron aquellos de mayor edad y número de comorbilidades, peor grado de insuficiencia respiratoria, así como hallazgos radiológicos y de laboratorio de mayor gravedad. Esto sugiere que el protocolo diseñado específicamente para garantizar que los pacientes con mayor riesgo de enfermedad grave fuesen los que recibieran tratamiento con dosis terapéuticas se cumplió adecuadamente.

Sin embargo, existen otros estudios como el ensayo ACTION, el ensayo NCT04360824 y el ensayo PROTHROMCOVID (54–56) en los que se empleó HBPM a distintas dosis que no encontraron diferencias significativas en las tasas de mortalidad de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

En este sentido, los resultados del ensayo PROTHROMCOVID (54) no mostraron diferencias durante el tratamiento con tinzaparina en relación con dosis profilácticas, intermedias o terapéuticas en cuanto al riesgo de muerte, ETEV o ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonía por COVID-19. La principal diferencia con esta investigación es el uso de otro tipo de HBPM. Aunque no se han descrito diferencias significativas en la prevención de la TVP en otra situación clínica, adultos con neoplasia activa, con enoxaparina, tinzaparina o dalteparina según el ensayo RIETECAT, que ha llevado a cabo un análisis del registro RIETE (91). Esto no ha podido extrapolarse hasta el momento a la anticoagulación con HBPM en pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2.

Aunque sus efectos anticoagulantes son similares, las HBPM son compuestos heterogéneos, producidas mediante diferentes procedimientos y con propiedades bioquímicas y farmacológicas distintas. Esta diversidad de HBPM tiene importantes implicaciones para la

práctica clínica, aunque se presupone que las diferentes HBPM son farmacológica y clínicamente equivalentes en múltiples contextos clínicos, pero tal equivalencia no ha sido demostrada. A pesar de las declaraciones de la Food and Drug Administration (FDA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la American College of Clinical Pharmacy (ACCP), la American Heart Association (AHA) y la American College of Cardiology (ACC) de que las diferentes HBPM no son clínicamente intercambiables, la práctica de sustituir una HBPM por otra (llamado intercambio terapéutico) se sigue llevando a cabo en la práctica clínica diaria (92–94). La creciente disponibilidad de formulaciones de HBPM biosimilares podría presentar una mayor complejidad en este contexto, ya que se asume también el hecho que dichas formulaciones son bioquímica- o farmacológicamente equivalentes a las formulaciones de marca. A este respecto cabe destacar que en toda nuestra serie se empleó enoxaparina biosimiliar (INHIXA ®) dado que era la HBPM disponible por defecto en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera en el período que comprendió el estudio. Respecto al ensayo PROTHROMCOVID sí cabe destacar que, al igual que en el presente trabajo, hubo pocos eventos hemorrágicos mayores independientemente de la posología de HBPM utilizada. Se considera este aspecto relevante dado que existe una proporción importante de pacientes en los que se empleó dosis terapéuticas tanto en el ensayo comentado como en esta investigación, con indicaciones muy similares a las que realiza la guía NICE (95).

El ACTION (55) presenta diferencias metodológicas importantes con este estudio, ya que en el caso del ensayo clínico se emplearon enoxaparina a dosis terapéuticas conjuntamente con rivaroxabán a dosis anticoagulantes (20 mg una vez al día) durante el ingreso y se compararon con HBPM a dosis profilácticas. No se encontraron diferencias significativas en el objetivo compuesto de mortalidad, tiempo hasta el exitus, duración de la hospitalización o duración del soporte de oxígeno suplementario hasta el día 30. Estos resultados podrían explicarse porque la trombosis microvascular pulmonar que contribuye al empeoramiento respiratorio en la COVID-19 en pacientes ingresados no sea prevenible principalmente por la inhibición del factor Xa, sino posiblemente por la inhibición directa de la trombina o la activación de la antitrombina. Además, la diferente vía de administración de los anticoagulantes empleados (oral versus subcutánea) podría explicar, al menos en parte, los diferentes resultados. Los pacientes hospitalizados con COVID-19 podrían tener una absorción anormal del fármaco vía oral, lo que podría conducir a efectos erráticos y variables, lo que también podría contribuir a diferentes hallazgos entre los estudios.

El ensayo NCT04360824 (56) no ha demostrado disminución del riesgo de mortalidad o de ETEV a 30 días con enoxaparina a dosis intermedias (1 mg/kg/día) frente a dosis profilácticas en pacientes críticos hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2. No existieron diferencias significativas en ninguno de los objetivos planteados. . Hay diferencias metodológicas en ambos trabajos que describimos a continuación.

En este sentido, en el ensayo se utilizaron mayoritariamente fármacos que no se emplearon en el presente estudio y que actualmente están incluso contraindicados como tratamiento específico de la COVID-19 (por ejemplo la azitromicina) (96), que podrían haber interferido en los resultados.

Por otra parte, los criterios de inclusión de los participantes también difirieron. Así, en el ensayo comentado se empleó la escala “DIC scoring system” de la ISTH, que se fundamenta en el número de plaquetas, tiempo de protrombina, fibrinógeno y dímero-D (tabla 9). Fueron admitidos a estudio los participantes con un valor  $\geq 3$ . Según la ISTH, una puntuación total de  $\geq 5$  es la que sugiere una CID siempre y cuando esta puntuación esté asociado con un trastorno clínico conocido por causar CID (lo cual sería asumible en el contexto de la COVID-19). Mientras que en nuestro estudio no hemos podido analizar esta escala dado que el laboratorio del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera proporcionó durante la pandemia los niveles de fibrinógeno calculados derivados del tiempo de protrombina y no directamente, lo cual limita la precisión de los resultados. En estos pacientes con coagulopatía, se considera que los datos obtenidos mediante el tiempo de protrombina pueden indicar una concentración falsamente normal de fibrinógeno, cuando en realidad este nivel es bajo y los pacientes presentan una mayor tendencia al sangrado (97,98).

Por lo tanto, es posible que en el NCT04360824 se incluyeran pacientes con insuficiente coagulopatía como para poder observar diferencias con las distintas dosis de HBPM (profiláctica versus terapéutica). Si aplicásemos esta escala de la ISTH (DIC scoring system) al grupo que recibió HBPM en dosis terapéuticas de nuestra serie, los resultados podrían ser probablemente superiores debido a que prácticamente toda la muestra tienen al menos 3 puntos al encontrarse nuestros pacientes por encima del umbral establecido para el dímero-D ( $> 5000$  ng/mL).

<b>Parámetro</b>	<b>Resultado</b>	<b>Puntuación</b>
1. Recuento de plaquetas	>100×10 <sup>9</sup> /L	0
	<100×10 <sup>9</sup> /L	1
	< 50×10 <sup>9</sup> /L	2
2. Tiempo de protrombina	<3 s	0
	Entre 3 s y 6 s	1
	>6 s	2
3. Fibrinógeno	>1 g/L	0
	<1 g/L	1
4. Dímero-D	Sin aumento	0
	Aumento moderado	2 (250-5000)
	Aumento importante	3 (>5000)

*Tabla 9. DIC scoring system*

El ensayo INSPIRATION (99) comparó dosis de enoxaparina profilácticas frente a dosis intermedias (1 mg/kg/día) y no demostró beneficios significativos respecto al resultado primario compuesto (trombosis venosa aguda adjudicada, trombosis arterial, tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea o mortalidad por cualquier causa en los 30 días posteriores al inicio del estudio) ni secundarios (mortalidad por cualquier causa, trombosis venosa adjudicada y días libres de ventilación). Al igual que en el presente estudio, dosis intermedias de enoxaparina tampoco dieron como resultado un beneficio en el riesgo de mortalidad o necesidad de ventilación mecánica invasiva. Las dosis intermedias de enoxaparina pueden haber sido insuficientes al no haber alcanzado el umbral terapéutico necesario para prevenir eficazmente la formación de trombos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2, debido a la gravedad del fenotipo protrombótico que presentan algunos pacientes con esta enfermedad.

Por otro lado, las dosis terapéuticas pueden haber sido más efectivas debido a que proporcionan una mayor inhibición de la coagulación, lo que reduce aún más el riesgo de trombosis en pacientes con un estado de hipercoagulabilidad. Además, las dosis terapéuticas pueden tener una mayor capacidad para reducir la inflamación asociada con la COVID-19, lo que puede contribuir a la reducción del riesgo de eventos trombóticos y otros resultados adversos en estos pacientes.

Otro punto importante a destacar del ensayo clínico INSPIRATION y este estudio es la concordancia en la ausencia de un aumento estadísticamente significativo del riesgo de sangrado mayor con las dosis intermedias de enoxaparina. Aunque una mayor dosis de HBPM teóricamente debería aumentar el riesgo de sangrado, tanto en el ensayo como en este estudio se evidenció que el sangrado mayor fue infrecuente en ambos grupos. Es posible que esto se deba al bajo número de eventos de sangrado registrado en ambas investigaciones, lo que limita la capacidad de detectar diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, es importante destacar que la identificación de los pacientes adecuados para recibir dosis superiores a las profilácticas de HBPM y la monitorización cuidadosa de los pacientes puede ayudar a minimizar el riesgo de sangrado y maximizar los beneficios de la terapia anticoagulante (100).

Al igual que en nuestro estudio, otras investigaciones también han encontrado diferencias significativas en términos de reducción de la mortalidad al comparar dosis terapéuticas de HBPM frente a dosis profilácticas, tales como el ensayo HEP-COVID (61), o bien respecto a la disminución de necesidad de ventilación mecánica no invasiva, como es el caso de la investigación HESACOVID (59). Sin embargo, estos estudios se han basado principalmente en el umbral del dímero-D. El uso del dímero-D como único criterio para la toma de decisiones en cuanto a la dosificación de HBPM puede ser limitado debido a diversas circunstancias que pueden afectar su nivel en sangre y que detallamos a continuación.

El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina que se libera cuando se forman coágulos. Aunque un nivel elevado de dímero-D puede ser un indicador de un mayor riesgo de trombosis, también puede estar elevado en otros contextos, como son: el embarazo, la presencia de neoplasias, enfermedades hepáticas, situaciones de estrés y en pacientes con insuficiencia renal. Por ello, su uso prioritario como prueba de laboratorio para la toma de decisiones puede no reflejar adecuadamente la gravedad del estado clínico del paciente. En el caso de enfermos con COVID-19, el dímero-D puede estar elevado no solamente debido a la CID sino también debido a la inflamación sistémica y al daño pulmonar coexistentes. Por lo tanto, es importante evaluar el estado clínico general del paciente, incluyendo la presencia de comorbilidades, la gravedad de la enfermedad, los hallazgos radiológicos y otros resultados de laboratorio, antes de tomar una decisión sobre la dosis de HBPM. En resumen, el uso del dímero-D como único criterio para la dosificación de HBPM puede ser limitado debido a las diversas circunstancias que pueden afectar su nivel en sangre y no reflejar adecuadamente el estado clínico general del paciente. Por lo tanto, es importante tener en cuenta otros factores clínicos y de laboratorio antes de tomar una decisión sobre la dosificación de HBPM en pacientes con COVID-19 (58).

Otro estudio que obtiene resultados similares a los aquí comunicados es el RAPID. En este ensayo aleatorizado de pacientes hospitalizados con COVID-19 se requería que los niveles de dímero-D estuvieran por encima del límite superior normal en presencia de una saturación de oxígeno  $\leq 93\%$  en aire ambiente o  $\geq 2$  veces el límite superior normal independientemente de la saturación de oxígeno. El resultado principal establecido fue un evento combinado de muerte, ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva o admisión a una unidad de cuidados intensivos, evaluados hasta los primeros 28 días. En este ensayo la HBPM a dosis terapéuticas no se asoció con una incidencia significativamente menor del objetivo primario compuesto descrito en comparación con HBPM a dosis profilácticas. Sin embargo, el riesgo de muerte por cualquier causa en el grupo asignado a HBPM a dosis terapéuticas se redujo significativamente en un 78%. Las diferencias entre grupos fueron menores y no significativas para la ventilación mecánica y el ingreso en UCI.

Si comparamos con los resultados descritos en este trabajo, se obtuvo un resultado similar respecto a la disminución de riesgo de mortalidad (aunque se analizó únicamente la acaecida los primeros 28 días del ingreso hospitalario, mientras que en el presente estudio se incluyó la mortalidad hasta el alta), sin poder demostrar una disminución del uso de ventilación mecánica o ingreso en UCI. La justificación de la similitud en los resultados, salvando otras diferencias metodológicas entre ambos, es que se llevó a cabo un contraste de dosis más fuerte entre los distintos brazos de tratamiento en comparación con, por ejemplo, el ensayo HEP-COVID. En efecto, en el ensayo RAPID sólo se permitieron dosis profilácticas de HBPM en el grupo de control, mientras que en el estudio de cohortes realizado la representación del brazo de HBPM a dosis intermedias es escaso. Además, en el análisis post-hoc de dicho ensayo se objetivó que los

pacientes mayores de 65 años e hipertensos fueron los que presentaron mayor beneficio en mortalidad, hecho que se correlaciona con la mediana de edad y la elevada presencia de comorbilidades del presente trabajo.

En resumen, este trabajo ha reunido aspectos positivos de los estudios discutidos anteriormente, ya que se han considerado múltiples características basales de los pacientes, otros valores de laboratorio diferentes a los niveles de dímero-D, la gravedad radiográfica y el uso de escalas de riesgo trombótico y hemorrágico. La combinación de todos estos factores ha proporcionado una perspectiva completa para la toma de decisiones en cuanto a la dosis adecuada de HBPM. En este sentido, es posible que los estudios que no han encontrado resultados significativos en cuanto a la reducción del riesgo de mortalidad podrían no haber llegado a conclusiones similares ya que no han logrado reducir el gran número de posibles factores de confusión. Así, todas estas publicaciones analizan factores demográficos, resultados de laboratorio y otros tratamientos empleados para la elección de la pauta terapéutica; la inclusión de otros factores complementarios y el uso concomitante de las escalas de riesgo protrombóticas y hemorrágicas ha posibilitado un abordaje integral al detallar un estado objetivo de la enfermedad.

### 3. Análisis de laboratorio

#### a. Tiempo de protrombina

En este trabajo se ha comprobado que los pacientes con COVID-19 con un tiempo de protrombina prolongado tienen un mayor riesgo de mortalidad. Este hallazgo podría estar relacionado con el consumo de factores de coagulación en pacientes con enfermedad más grave. El tiempo de protrombina es un indicador de la integridad de las vías de coagulación extrínseca y común y muchas infecciones virales han sido asociadas históricamente con la activación y elevación de marcadores de coagulación (101). El aumento de estos marcadores indicaría un cambio hacia un estado procoagulante, lo que podría llevar mayor al consumo y/o pérdida de factores de coagulación, subsecuente fallo multiorgánico y disfunción de las células endoteliales. En publicaciones anteriores también se ha demostrado que el tiempo de protrombina prolongado se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Esta asociación sugeriría que la CID fuera un factor contribuyente en la progresión de la enfermedad y en el aumento de la mortalidad en pacientes con COVID-19 (102,103). Por lo tanto, nuestros hallazgos apoyarían la hipótesis de que la CID presente en pacientes con COVID-19 y que el tiempo de protrombina prolongado son indicadores importantes de la gravedad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad. Es importante destacar que estos datos subrayan la importancia de una evaluación cuidadosa y oportuna de los marcadores de coagulación en pacientes con COVID-19 para identificar aquellos que corren un mayor riesgo e implementar el tratamiento adecuado para reducir la mortalidad.

## b. Dímero-D

Por el contrario, el dímero-D no se ha relacionado con un mayor riesgo de mortalidad en esta investigación. Es importante destacar que el dímero-D es un indicador de trombosis y fibrinólisis que puede elevarse en diversas condiciones, no sólo en el contexto de la COVID-19. Esto significa que los niveles elevados de dímero-D encontrados en algunos pacientes de este estudio podrían ser el resultado de otras afecciones superpuestas a la COVID-19. Por lo tanto, no se puede concluir que los niveles elevados de dímero-D en pacientes afectados de COVID-19 estén condicionados específicamente por la enfermedad y que contribuyan, por tanto, directamente a la mortalidad, dado que el dímero-D es un indicador de trombosis y fibrinólisis que puede elevarse en otras diversas circunstancias como neoplasias (104), obesidad (105), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (106) e insuficiencia cardíaca (107). En este contexto, el alargamiento del tiempo de protrombina está directamente relacionado con la función de la coagulación y, de este modo, es un mejor indicador de la coagulopatía relacionada con la COVID-19 dados sus mecanismos de acción descritos anteriormente, similares a la CID (108).

## c. Ferritina

La hiperferritinemia se observa en una variedad de trastornos mediada por la inflamación y sirve clínicamente como biomarcador validado en diferentes tipos de enfermedades, tales como trastornos reumatológicos (por ejemplo, la enfermedad de Still), diversas clases de neoplasias y enfermedades inflamatorias (109). El exceso de hierro o la repleción de hierro favorecen el crecimiento de múltiples virus (110). En pacientes con COVID-19, se ha observado que los niveles de ferritina pueden aumentar significativamente en relación con la respuesta inflamatoria aguda (111). Desde el inicio de la pandemia se ha investigado la relación entre los niveles de ferritina y la gravedad de la COVID-19. Y así, se ha comunicado que los pacientes con COVID-19 grave tienen niveles significativamente más altos de ferritina en comparación con los pacientes con COVID-19 leve (112). Además, los pacientes con niveles elevados de ferritina también tienen más probabilidades de requerir hospitalización, ingreso en la UCI y ventilación mecánica (113,114).

En este estudio, a pesar de que la hiperferritinemia se correlacionó con pacientes que presentaron una mayor gravedad clínica, no se encontró ninguna asociación con un aumento en la tasa de mortalidad. Esto se debe, tal como hemos demostrado en esta investigación, a que la ferritina puede elevarse en otras diversas circunstancias que van más allá del contexto puramente infeccioso, con importantes variaciones según la edad, el sexo, la presencia de neoplasias, la obesidad, la diabetes mellitus, el asma y otras comorbilidades que se han tenido en cuenta en el estudio. Por lo tanto, es posible que el impacto de la hiperferritinemia en la mortalidad se haya diluido entre otros biomarcadores, como el tiempo de protrombina, que ha tenido un peso mayor

en el pronóstico clínico. Esta justificación también se podría aplicar a la PCR y la LDH, ya que se ha encontrado un aumento de sus cifras en pacientes más graves, pero sin relacionarse con un aumento significativo de la mortalidad.

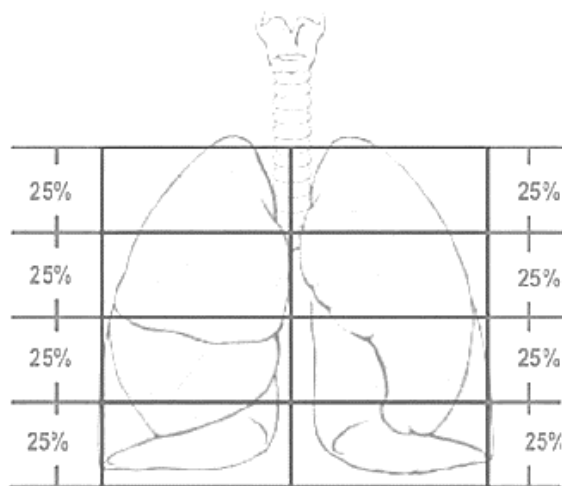
#### 4. Uso de escalas radiológicas, pronósticas y de riesgo trombotico/hemorrágico

##### a. Escala de RALE

La evaluación radiográfica es un elemento crucial en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con COVID-19. En este trabajo se ha utilizado la escala de RALE, que ha demostrado ser una herramienta útil y fácil de usar para la estratificación de la gravedad mediante la imagen en pacientes con COVID-19 a través de la lectura de la radiografía simple de tórax. La escala RALE es una herramienta semicuantitativa que evalúa la gravedad de las anomalías radiográficas en ocho regiones pulmonares (tal como se ilustra en la figura 4 y la tabla 10). Este baremo se ha utilizado previamente en la valoración de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y ha demostrado ser un buen predictor de la mortalidad (115).

En este estudio, se ha demostrado que la puntuación de RALE en el momento del ingreso del paciente se correlacionó de modo significativo con la gravedad de la enfermedad.

Otros estudios como los de Duc y López-Arévalo también han demostrado una fuerte correlación entre esta escala y la gravedad clínica (116,117).



*Figura 4. Representación de la escala de RALE adaptada. División de cada pulmón en cuadrantes. Cada cuadrante representa un 25% del pulmón. Cada porción con consolidación asociada a neumonía por SARS-CoV-2 supone 1 punto. La suma de puntos define la gravedad radiológica según la escala.*

<b>Escala de RALE adaptada</b>			
Puntos (por pulmón)	Porcentaje afectado	Sumatorio de puntos	Gravedad radiológica
0	0 %	0	Normal
1	25 %	1 – 2	Leve
2	25-50 %	3 – 6	Moderada
3	50-75 %	> 6	Grave
4	75-100 %		

*Tabla 10. Parámetros evaluados en la escala RALE de la valoración de la gravedad radiológica mediante radiografía simple de tórax.*

b. “CALL score”

En este contexto, es importante destacar que el “CALL score” es una herramienta simple que se basa en parámetros fácilmente medibles (como la edad, el número de comorbilidades, el recuento de linfocitos y la saturación de oxígeno), de fácil acceso y bajo costo, lo que lo convierte en una opción atractiva en entornos con recursos limitados. En nuestro estudio no se ha encontrado una correlación significativa entre el “CALL score” y la mortalidad. Hay que considerar que este instrumento no debe utilizarse de forma aislada para tomar decisiones clínicas importantes, sino que debe complementarse con otros datos clínicos y de laboratorio para una evaluación más completa de la gravedad del paciente, como hemos demostrado en nuestro trabajo. En este sentido, existen discrepancias en la literatura con respecto a su utilidad y estudios futuros deberían evaluar con mayor profundidad su validez (70,118).

c. Escalas de riesgo protrombótico y hemorrágico

En cuanto a las escalas de riesgo protrombótico utilizadas en nuestro estudio, es importante destacar que sólo se encontró significación estadística en relación con un mayor riesgo de mortalidad al utilizar la escala de Caprini y no en las escalas de Padua o PRETEMED. Esta diferencia en los resultados puede deberse a que la escala de Caprini pone un mayor énfasis en variables como la edad, el índice de masa corporal y otras comorbilidades (119), parámetros que se ha demostrado claramente que están relacionados con un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 (120–122).

No obstante, en esta investigación, ninguna de las escalas estudiadas fue validada como una herramienta óptima para la estratificación del riesgo de ETEV en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2. Es posible que esto se deba a múltiples circunstancias. En primer lugar, graduaciones fueron diseñadas en otros contextos clínicos, y pueden no ser aplicables a pacientes con COVID-19 debido a las diferencias en la fisiopatología de la

enfermedad. En segundo lugar, en su cálculo se analizan variables que no se han presentado en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio (embarazadas, enfermedad inflamatoria intestinal activa, vasculitis activa...). Por último, y quizás más importante, la escasa cantidad de pacientes que desarrollaron ETEV durante el estudio puede haber influido en la falta de validación estas herramientas, lo que sugiere que se necesitan más estudios de mayor población para determinar si estas valoraciones son útiles en estas circunstancias. Es posible que la falta de diagnóstico de ETEV en el estudio se haya debido a la insuficiente realización de pruebas de diagnóstico, como la ecografía doppler y la angioTC, especialmente en pacientes que no presentan síntomas específicos de trombosis. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la realización de dichas pruebas diagnósticas estuvo limitada en el contexto de la pandemia, debido a la grandísima sobrecarga de trabajo del personal médico y la limitación de recursos para atender a toda esta población, siendo inviable la realización de tal volumen de angioTC en las circunstancias descritas durante el período de investigación. También es importante considerar que la estratificación del riesgo de ETEV puede ser más compleja en pacientes con COVID-19 debido a la presencia de múltiples factores de riesgo, como la inmovilidad prolongada, la inflamación sistémica y la frecuente polimedicación. Por lo tanto, son necesarios más proyectos de investigación para evaluar la utilidad de las escalas de riesgo protrombótico en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 y determinar si éstas u otras herramientas de estratificación del riesgo son adecuadas para esta población de pacientes.

Por último, el análisis incorporó la puntuación de riesgo hemorrágico IMPROVE, lo cual ha supuesto una importante fortaleza del estudio. La escala IMPROVE fue desarrollada para evaluar el riesgo hemorrágico en pacientes hospitalizados por enfermedades agudas y crónicas, incluyendo aquellos con ETEV. Aunque no se diseñó específicamente para pacientes con COVID-19, algunos de los ítems que aborda, como la presencia de neoplasia activa, enfermedad hepática y renal, son comorbilidades que aumentan el riesgo de complicaciones en pacientes que sufren COVID-19 y, potencialmente, aumentar el riesgo de sangrado. Además, esta escala también tiene en cuenta factores como la edad, el género y la presencia de úlcera péptica, que también pueden ser relevantes en pacientes con COVID-19 y que pueden aumentar el riesgo de sangrado. En este sentido, aunque la escala IMPROVE no se había validado previamente de modo específico para pacientes con COVID-19, algunos de los ítems que aborda podrían ser útiles para detectar pacientes con mayor riesgo hemorrágico y, por lo tanto, ayudar a ser más cautelosos en el incremento de la dosis de HBPM. En este contexto, según nuestros resultados, la escala IMPROVE ha demostrado ser herramienta válida para calcular el riesgo de hemorragia en pacientes con COVID-19 y puede reflejar con precisión los factores clave relacionados con la coagulopatía asociada a la COVID-19 (123).

## 5. Otros tratamientos

Por último, en cuanto al resto de tratamientos que se analizaron, únicamente se han encontrado resultados positivos con tocilizumab. Este hallazgo es consistente con parte de la literatura existente sobre la efectividad de este fármaco, tocilizumab, en pacientes con COVID-19 (124,125). Por ejemplo, el estudio REMAP-CAP concluyó que el uso de tocilizumab en sujetos con enfermedad grave, supuso una disminución de la mortalidad intrahospitalaria (126). En los pacientes de nuestra investigación no se recopilaron los niveles de IL-6, ya que su uso rutinario es controvertido; dado que la determinación de la PCR, parámetro mucho más barato, es una proteína inflamatoria de fase aguda sintetizada por biosíntesis hepática directamente dependiente de la IL-6, y por tanto, es un marcador confiable de la propia bioactividad de esta molécula. Y así, se emplea habitualmente para predecir la gravedad del síndrome de liberación de citoquinas (127).

En relación al tipo de corticoterapia utilizada, se han publicado datos contradictorios en la literatura. Algunos ensayos clínicos no han encontrado diferencias en la mortalidad, mientras que otros han descrito que la metilprednisolona se asocia con una menor mortalidad, a pesar de un mayor riesgo de hiperglucemia asociado con su uso (128,129). Dado que no hemos encontrado diferencias significativas entre el uso de dexametasona o metilprednisolona, y dado que este aspecto no fue objetivo principal del estudio, consideramos que no se puede llegar a una conclusión definitiva sobre los efectos de los diferentes corticosteroides en la situación clínica analizada.

Tanto el remdesivir como la anakinra fueron escasamente utilizados en nuestro centro durante el período de estudio. El uso del primero, remdesivir, estuvo limitado por su baja disponibilidad y la aplicación de criterios de uso muy restrictivos (130), mientras que el segundo, anakinra, sólo se usó en pacientes críticos con niveles bajos de IL-6 (131). Ya hemos comentado que la determinación de IL-6 no fue ampliamente llevada a cabo en nuestro centro. El ruxolitinib, aunque más extendido (aproximadamente en un tercio de pacientes), no pareció tener ningún impacto en la mortalidad. De hecho, actualmente no hemos encontrado resultados convincentes en la literatura sobre la eficacia de ruxolitinib en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2 (132,133).

En resumen, dada las características de nuestros pacientes y el bajo número de tratamientos inmunosupresores implementados, únicamente hemos podido demostrar efectividad con el tocilizumab, por su escasa prescripción en nuestra serie, la posible falta de eficacia de estos fármacos y la inconsistencia de los resultados obtenidos.

## 6. Implicaciones en las guías de práctica clínica

Con respecto a las implicaciones en la práctica clínica de los resultados obtenidos, cabe destacar las pautas del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas en inglés) que sugieren considerar una dosis terapéutica de HBPM para adultos con COVID-19 que requieren oxigenoterapia y que tienen un bajo riesgo de sangrado (95), con un grado de evidencia moderado (análisis de subgrupos de ensayos aleatorios). Propuesta que coincide con nuestros hallazgos.

Hay que resaltar que consideran como contraindicaciones de uso de dosis terapéuticas de HBPM las siguientes: un recuento de plaquetas  $<50 \times 10^9/L$ , hemoglobina  $<8 \text{ g/dL}$ , necesidad de terapia antiplaquetaria dual, sangrado previo en los últimos 30 días, antecedentes de un trastorno hemorrágico adquirido activo o heredado,... Esta enumeración se basa en los criterios de exclusión de los ensayos clínicos, ya que los pacientes en estas situaciones han demostrado tener un mayor riesgo de sangrado.

Asimismo, compartimos el criterio de la guía NICE, que también recomienda la administración temprana de HBPM a dosis terapéutica en pacientes que presenten un fenotipo protrombótico, que incluya, además de niveles elevados de dímero-D, un estado proinflamatorio grave, ya que con ello se logra modificar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, reduciendo la macrotrombosis y la microtrombosis. También esta guía concuerda con nuestro estudio en que las dosis intermedias no parecen ser claramente beneficiosas en el tratamiento de la neumonía por SARS-CoV-2. Sin obtener las ventajas potenciales de una dosis más alta, puede haber un mayor riesgo de sangrado, aunque este hecho no pudo ser establecido en nuestro estudio. Además, este concepto de dosis intermedia puede generar a veces confusión (87,134).

Nuestro trabajo también refuerza parcialmente las recomendaciones de consenso de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección por COVID-19 (135). Esta guía respalda en primer lugar que, en los pacientes hospitalizados, cuando el nivel plasmático de algunos marcadores de riesgo se encuentre claramente elevado respecto a valores de referencia (por ejemplo, que el dímero-D, fibrinógeno o ferritina al menos cuadripliquen el rango de normalidad), se incremente la dosis de HBPM a dosis intermedias (100 UI/kg/24 h). Si bien no recomiendan el inicio de la administración de dosis de anticoagulación terapéutica (100 UI/kg/12 h) a todos los pacientes, sí que sugieren valorarla en los casos en los que se asocien varios de los marcadores previamente citados, o cuando existen datos indicativos de trombosis, sin que sea posible realizar pruebas diagnósticas que la confirmen. Esta guía no tiene en cuenta ninguna de las escalas de riesgo trombótico o hemorrágico que se examinaron en nuestro estudio, ni basa la dosificación de la HBPM más allá de los biomarcadores que se describen. En resumen,

este estudio difiere de dicha guía al utilizar dosis intermedias en pacientes con fenotipo protrombótico y en los casos que cumplan los criterios definidos en esas recomendaciones (cuadruplicar el rango de normalidad de dímero-D, fibrinógeno o ferritina) sería necesario considerar el uso de dosis terapéuticas.

Respecto al posicionamiento del grupo de trabajo de trombosis cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología (136), indican el empleo HBPM a dosis terapéuticas en caso de pacientes con criterios de gravedad definidos por: insuficiencia respiratoria refractaria con  $SpO_2/FiO_2 < 300$ , con o sin inestabilidad hemodinámica, sumado a un alto riesgo tromboembólico (descrito como una PCR  $> 15$  mg/dL, dímero-D  $> 3$  veces el valor superior de la normalidad, IL-6  $> 40$  pg/dL, ferritina  $> 1.000$  ng/mL y linfopenia por debajo de  $800$  cels/mm<sup>3</sup>, presencia de antecedentes de ETEV y portadores de vías venosas centrales). Esta guía resulta mucho más cercana a los resultados obtenidos en nuestro estudio. De hecho, la mediana  $SpO_2/FiO_2$  de los pacientes que recibieron dosis de enoxaparina terapéuticas fue de 247,9. La mediana de los grupos con HBPM a dosis intermedias y profilácticas no fueron inferiores a 300 (323 y 375, respectivamente). Además de dicha variable clínica, evalúa varios parámetros de laboratorio que también cobraron un peso importante en nuestra investigación, como son el dímero-D y la ferritina. Por lo tanto, en cierta forma nuestros hallazgos validan muchas de las indicaciones que se describen en dicha guía, aunque en ellas no se utilice ninguna escala de riesgo protrombótico ni hemorrágico. No obstante, sí que tienen en cuenta el uso de vías venosas centrales, uno de los ítems que puntúan en las escalas Caprini y PRETEMED) ni escalas de riesgo hemorrágico.

La Sociedad Americana de Hematología puso de manifiesto en sus primeras guías de práctica clínica sobre la anticoagulación en la COVID-19, publicadas al comienzo de la pandemia (62) y mantuvo en posteriores revisiones (69,137) que una evaluación individualizada del riesgo de trombosis y sangrado era importante para decidir sobre la posología de la HBPM. Destacaba que no se habían validado modelos de evaluación de riesgo para el sangrado en pacientes con COVID-19, por lo que reconocieron que podría ser preferible una anticoagulación a menor dosis para pacientes con alto riesgo de sangrado y bajo riesgo trombótico. Esta sugerencia ha sido confirmada en nuestra investigación. Los resultados positivos de nuestro estudio con respecto a la efectividad de la escala IMPROVE de riesgo hemorrágico en la identificación de pacientes con menor riesgo de sangrado, nos permite sugerir que se considere como una herramienta de apoyo en las guías de práctica clínica sobre la anticoagulación en la COVID-19. Mediante el uso de esta escala sería posible identificar con mayor precisión el grupo de pacientes que más se beneficiaría del ajuste de dosis.

El Foro Norteamericano de Anticoagulación, una de las principales sociedades científicas relacionadas con la anticoagulación, sugieren el uso de HBPM a dosis terapéuticas para pacientes no críticos con mayor riesgo de progresión de la enfermedad o tromboembolismo y que no tienen

un alto riesgo de sangrado relacionado con anticoagulantes. Definen como criterios de un potencial empeoramiento de la COVID-19 el uso de oxigenoterapia en cualquier forma y un dímero-D entre 2 y 4 veces por encima del límite superior de la normalidad, lo que engloba a un amplio número de pacientes y, por supuesto, a la totalidad de pacientes que recibieron dosis terapéuticas de HBPM en este estudio. Para este grupo, los factores de riesgo de sangrado que contraindicarían el uso de dosis terapéuticas de HBPM serían el uso de terapia antiplaquetaria dual, insuficiencia renal terminal en diálisis, anemia grave (no definida numéricamente en esta guía), sangrado reciente, trastorno hemorrágico o contraindicación para el uso de HBPM o trombocitopenia inducida por la misma. Al relacionar el estudio con las directrices de este Foro y específicamente en relación a una de las contraindicaciones que no se menciona en otras guías, cabe destacar que no se administraron dosis terapéuticas o intermedias de HBPM a ningún paciente con enfermedad renal crónica G5, tal y como se indica en el texto de recomendaciones. Es importante destacar que en pacientes con enfermedad renal crónica terminal o en diálisis, la dosificación de HBPM debe ser cuidadosamente evaluada debido al riesgo de acumulación del fármaco y el potencial aumento de sangrado. Además, los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada tienen un mayor riesgo de eventos hemorrágicos y, por lo tanto, la dosis terapéutica de HBPM podría incrementar aún más este riesgo (138). En cuanto a los pacientes con COVID-19, la enfermedad en sí misma puede agravar la función renal y llevar a complicaciones como la insuficiencia renal aguda (139). Por lo tanto, el uso de HBPM a dosis terapéuticas en estos pacientes con insuficiencia renal crónica podría agravar la situación y aumentar el riesgo de complicaciones (140). Por lo tanto, es importante evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la dosificación de HBPM en pacientes con enfermedad renal crónica terminal o en diálisis con COVID-19. Si se decide usar HBPM, se debe tener en cuenta la dosis adecuada y monitorizar de forma estrecha la función renal y el riesgo de sangrado.

## 7. Fortalezas y debilidades

Esta investigación tiene varias fortalezas, como la similitud de nuestra población de estudio con la de otros registros conocidos en España, como el SEMI-COVID-19 (86), especialmente en cuanto a edad y comorbilidades, lo que aumenta la validez externa de nuestra investigación. Además, nuestro estudio se llevó a cabo con un protocolo consensuado en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, en un esfuerzo sin precedentes que reunió un gran abanico de profesionales especialistas en Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Hematología, Neumología, Cardiología, Reumatología, Farmacia... Además, la población de estudio fue ampliamente analizada en términos de factores de confusión (variables clínicas, demográficas, de laboratorio, radiológicas, otros tratamientos...) (141). Adicionalmente, el empleo de las escalas de riesgo utilizadas y la inclusión de la escala IMPROVE de riesgo hemorrágico robustecen los resultados obtenidos, dado que su uso aúna factores clínicos, pruebas complementarias y escalas de riesgo.

Sin embargo, nuestro estudio también tiene varias limitaciones que deben tenerse en cuenta.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es su carácter retrospectivo, que podría introducir sesgos de información y clasificación. Se ha intentado minimizar esta eventual desviación mediante el uso de las escalas y el amplio número de variables clínicas empleadas, relacionadas con pruebas complementarias y tratamientos utilizados para la COVID-19. Asimismo, la realización en un único centro podría verse como una limitación o como una fortaleza. Consideramos que es más bien un dato positivo ya que se aplicó el mismo protocolo a todos los pacientes y se interpretó de acuerdo con los médicos responsables en ese momento. Aunque algunos tratamientos actualmente en uso, como los anticuerpos monoclonales (142), no se incluyeron en el estudio, dada su escasa disponibilidad en el intervalo de realización del estudio y, por tanto, la restricción de uso, otros tratamientos como los corticosteroides, remdesivir y tocilizumab sí que estuvieron presentes. Como hemos subrayado anteriormente, los niveles de IL-6 no se analizaron en todos los pacientes, lo que podría afectar a los resultados obtenidos para tocilizumab, si bien la evidencia actual alrededor del uso de IL-6 en la toma de decisiones no es del todo robusta (127,143).

Debido a la disponibilidad limitada de pruebas complementarias durante la pandemia de COVID-19, es difícil sacar conclusiones definitivas sobre la incidencia de ETEV o TVP en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. En concreto, el uso de la ecografía para el diagnóstico de la TVP se vio obstaculizado por la falta de ecógrafos portátiles y por la decisión de no trasladar a los pacientes a la Unidad de Radiología para realizar ecografías a fin de minimizar la exposición a la COVID-19 en las primeras fases de la pandemia (144). Tampoco se disponía entonces de un protocolo de cribado específico para esta situación (los dos casos de TVP se diagnosticaron después de que los pacientes negativizaran sus PCR para SARS-CoV-2). En este sentido, nos permitimos sugerir que, con las medidas de protección adecuadas, se aumente el uso de equipos de ultrasonido portátiles a pie de cama para un diagnóstico y tratamiento precoz de la TVP (145), así como para una evaluación sistemática ecográfica pulmonar (146), en pacientes con sospecha de COVID-19.

Es importante señalar que los individuos estudiados no fueron vacunados contra el SARS-CoV-2 y no evaluamos las diferentes variantes del virus (147). Como resultado, podría ser difícil comparar los hallazgos de nuestro estudio con la situación clínica actual. Esto se debe a que, debido al aumento de la vacunación y la aparición de cepas menos virulentas, hoy en día una mayor proporción de casos se presenta con síntomas leves o asintomáticos (148,149).

Aunque hay una gran parte de la población española vacunada contra el SARS-CoV-2, es importante tener en cuenta que las personas inmunocomprometidas pueden no responder adecuadamente a la inmunización y, por lo tanto, seguir siendo vulnerables a la infección por

SARS-CoV-2 (150,151). Por lo tanto, nuestro estudio sigue siendo especialmente relevante en estas situaciones, ya que puede ayudar a determinar la dosis adecuada de HBPM y reducir el riesgo de complicaciones graves. Además, cabe destacar que, aunque la OMS ha decretado el fin de la pandemia, la enfermedad condicionada por la COVID-19, tiene aún una elevada prevalencia en múltiples regiones del mundo y que existen todavía zonas con muy bajas tasas de vacunación (152). Esto hace que nuestro estudio tenga relevancia en población no inmunizada que permanece con un mayor riesgo de complicaciones graves a la infección por SARS-CoV-2.

Ítem más, nos permitimos sugerir que, incluso en pacientes vacunados, cuando existe un estado protrombótico con alta inflamación, puede ser beneficioso aumentar la dosis de HBPM a dosis terapéuticas, ya que consideramos que los mecanismos que provocan la coagulopatía asociada a la COVID-19 es uno de los aspectos que menos ha cambiado a lo largo de las diferentes olas sufridas desde el inicio de la pandemia (24,153).

Es importante destacar que en nuestro estudio se empleó únicamente un tipo de biosimilar de enoxaparina (INHIXA®) y, por lo tanto, los resultados obtenidos no pueden generalizarse a otras HBPM. Cada HBPM tiene sus propias características farmacocinéticas y farmacodinámicas, que pueden afectar su eficacia y seguridad en diferentes pacientes y situaciones clínicas. Además, es posible que las dosis óptimas de HBPM varíen entre pacientes según factores como el peso corporal, la edad y la función renal (154).

## 8. Perspectivas del estudio

Los resultados obtenidos amplían el conocimiento sobre la posología de la HBPM en función de la presencia de un fenotipo protrombótico que aúna variables clínicas, analíticas y radiológicas, además del uso de la escala de riesgo hemorrágico IMPROVE, que es capaz de discernir los pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2 con mayor riesgo hemorrágico. Este aspecto se podría reforzar algunas de las guías de práctica clínica expuestas con la adición de dicha escala de riesgo hemorrágico como facilitadora de toma de decisiones, en aquellos casos en los que se plantee el uso de enoxaparina a dosis terapéuticas, en los que hasta el momento se había recomendado evaluar el riesgo hemorrágico pero sin ninguna herramienta concreta y sencilla de aplicar.

La creación de una aplicación desarrollada mediante inteligencia artificial que pueda ayudar en la toma de decisiones sobre el uso de la enoxaparina en pacientes adultos hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2 también podría ser una herramienta valiosa en la práctica clínica. Al tener en cuenta las variables analizadas en el estudio, esta aplicación podría identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad y que podrían por tanto beneficiarse de dosis terapéuticas de enoxaparina. Además, la inclusión dentro de dicho algoritmo del riesgo hemorrágico a través de la escala IMPROVE también es importante para evaluar la seguridad del tratamiento y evitar eventos hemorrágicos. La aplicación podría tomar en cuenta la puntuación de

la escala IMPROVE y proporcionar recomendaciones sobre la dosis adecuada de enoxaparina en pacientes con un bajo riesgo hemorrágico. El desarrollo de un nuevo algoritmo para la toma de decisiones se podría ver reforzado aplicando un análisis de clúster que identifique diferentes fenotipos de la enfermedad (mayor peso protrombótico, activación de cascada de citoquinas, etc.) sobre los cuales se proponga una actitud terapéutica individualizada, para lo cual sería necesario ampliar en gran medida la muestra a estudio.

La inteligencia artificial aplicada correctamente podría mejorar la precisión y eficiencia en la toma de decisiones clínicas, lo que resultaría en una atención más personalizada y eficaz para los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Sin embargo, es importante recordar que la aplicación sólo puede ser una herramienta complementaria a la evaluación médica y la toma de decisiones clínicas informadas por un profesional de la salud capacitado.

Una de las perspectivas futuras del estudio sería la elaboración de una nueva escala pronóstica para pacientes adultos hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2 a través de las variables analizadas en el estudio, con un número mayor de sujetos, y también añadiendo los últimos tratamientos utilizados para esta enfermedad, como son los anticuerpos monoclonales como el sotrovimab o antivirales como el nirmatrelvir/ritonavir, ambos con prometedores resultados.

Aunque obviamente es algo que nadie desea que ocurra, es posible que los resultados de este estudio pudieran ser útiles en el caso de la aparición de un nuevo tipo de coronavirus, sobre todo si sus mecanismos fisiopatológicos son similares al del SARS-CoV-2.

## X. Conclusiones

- PRIMERA. En pacientes adultos hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2 que presenten un fenotipo protrombótico y un estado proinflamatorio grave, se deben considerar dosis terapéuticas de enoxaparina, especialmente si el riesgo de sangrado es bajo de acuerdo con la escala IMPROVE de riesgo hemorrágico.
- SEGUNDA. En estos enfermos, la escala IMPROVE de riesgo hemorrágico se relacionó con un mayor riesgo de sangrado menor, no siendo posible demostrarlo en el caso de hemorragia mayor por el escaso número de eventos de dicha gravedad.
- TERCERA. Una puntuación mayor en la escala de Caprini se relacionó de forma significativa con un aumento de la mortalidad en pacientes adultos hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2, muy probablemente por la inclusión en su cálculo de variables asociadas a mayor mortalidad por esta enfermedad, fundamentalmente la edad y diversas comorbilidades (hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad...).
- CUARTA. Ninguna de las escalas de riesgo protrombótico analizadas (PRETEMED, Caprini y Padua) se relacionó de forma significativa con un mayor riesgo de ETEV, muy probablemente por el bajo número de eventos diagnosticados, lo que resultó una limitación a la hora de interpretar los resultados. Es necesario establecer un mayor grado de sospecha clínica e implementar protocolos diagnósticos para evitar el infradiagnóstico de la ETEV en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.
- QUINTA. La escala de RALE adaptada es una herramienta válida para predecir mediante la observación de la radiografía simple de tórax un mayor riesgo de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.
- SEXTA. El alargamiento del tiempo de protrombina se relacionó significativamente con mayor riesgo de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2. Este hallazgo apoyaría la hipótesis de que la CID sería un indicador importante de la gravedad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad, por lo que su vigilancia estrecha es importante para predecir el curso clínico de la enfermedad.
- SÉPTIMA. En este estudio se empleó exclusivamente en el uso de un biosimilar de enoxaparina (INHIXA ®) y, por lo tanto, los resultados obtenidos no pueden generalizarse a otras HBPM.

## XII. Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb;382(8):727–33.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020 Mar;91(1):157–60.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar;323(11):1061–9.
5. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021 Jan;113(1):45–57.
6. Cunningham RM, Johnson Moore KL, Moore JS. Coagulopathy during COVID-19 infection: a brief review. *Clin Exp Med*. 2022 Sep;1–12.
7. 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;46(6):1089–98.
8. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*. 2021 Oct;160(4):1471–80.
9. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2021 Aug;26(4):415–25.
10. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1743–6.
11. Zuin M, Barco S, Giannakoulas G, Engelen MM, Hobohm L, Valerio L, et al. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Jan;1–9.
12. Clavijo MM, Vicente Reparaz M de LA, Ruiz JI, Acuña MA, Casali CE, Aizpurua MF, et al. Mild COVID-19 Illness as a Risk Factor for Venous Thromboembolism. *Cureus*. 2021 Sep;13(9):e18236.

13. Jenner WJ, Gorog DA. Incidence of thrombotic complications in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2021;52(4):999–1006. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02475-7>
14. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1995–2002.
15. Gando S, Wada T. Thromboplasminflammation in COVID-19 Coagulopathy: Three Viewpoints for Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* 2021;12:649122.
16. Seo J-W, Kim D-Y, Yun N, Kim D-M. Coronavirus Disease 2019-Associated Coagulopathy. *Microorganisms.* 2022 Aug;10(8).
17. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev.* 2021;46(August 2020).
18. Fernández S, Moreno-Castaño AB, Palomo M, Martinez-Sanchez J, Torramadé-Moix S, Téllez A, et al. Distinctive Biomarker Features in the Endotheliopathy of COVID-19 and Septic Syndromes. *Shock.* 2022 Jan;57(1):95–105.
19. Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D, Sherman G, Kollef MH, Shannon W. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med.* 2002 Apr;30(4):771–4.
20. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020 Sep;41(32):3038–44.
21. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, Torri A, et al. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *J Autoimmun.* 2021 Jan;116:102560.
22. Afzali B, Noris M, Lambrecht BN, Kemper C. The state of complement in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2022 Feb;22(2):77–84.
23. Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Lourens PJ, Steenkamp J, Kell DB, et al. Erythrocyte, Platelet, Serum Ferritin, and P-Selectin Pathophysiology Implicated in Severe Hypercoagulation and Vascular Complications in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov;21(21).
24. Sayyadi M, Hassani S, Shams M, Dorgalaleh A. Status of major hemostatic components in the setting of COVID-19: the effect on endothelium, platelets, coagulation factors, fibrinolytic system, and complement. *Ann Hematol.* 2023 Apr;1–16.

25. Rohlfing A-K, Rath D, Geisler T, Gawaz M. Platelets and COVID-19. *Hamostaseologie*. 2021 Oct;41(5):379–85.
26. Knoll R, Schultze JL, Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:720109.
27. Kwaan HC, Lindholm PF. The Central Role of Fibrinolytic Response in COVID-19-A Hematologist's Perspective. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan;22(3).
28. Devreese KMJ. COVID-19-related laboratory coagulation findings. *Int J Lab Hematol*. 2021 Jul;43 Suppl 1(Suppl 1):36–42.
29. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15–27.
30. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020 Jun;99(6):1205–8.
31. Xu D, Zhou F, Sun W, Chen L, Lan L, Li H, et al. Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Jul;73(1):68–75.
32. Wichmann D, Sperhake J-P, 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.
33. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul;383(2):120–8.
34. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 25;324(8):799–801. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
35. Cao M, Qiao M, Sohail M, Zhang X. Non-anticoagulant heparin derivatives for COVID-19 treatment. *Int J Biol Macromol*. 2023 Jan;226:974–81.
36. Abo Elmaaty A, Eldehna WM, Khattab M, Kutkat O, Alnajjar R, El-Taweel AN, et al. Anticoagulants as Potential SARS-CoV-2 M(pro) Inhibitors for COVID-19 Patients: In Vitro, Molecular Docking, Molecular Dynamics, DFT, and SAR Studies. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct;23(20).

37. Kim SY, Jin W, Sood A, Montgomery DW, Grant OC, Fuster MM, et al. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res.* 2020 Sep;181:104873.
38. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell.* 2020 Nov;183(4):1043-1057.e15.
39. Kalra RS, Kandimalla R. Engaging the spikes: heparan sulfate facilitates SARS-CoV-2 spike protein binding to ACE2 and potentiates viral infection. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Jan;6(1):39.
40. Litov L, Petkov P, Rangelov M, Ilieva N, Lilkova E, Todorova N, et al. Molecular Mechanism of the Anti-Inflammatory Action of Heparin. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct;22(19).
41. Wang X, Bie L, Gao J. Structural Insights into the Cofactor Role of Heparin/Heparan Sulfate in Binding between the SARS-CoV-2 Spike Protein and Host Angiotensin-Converting Enzyme II. *J Chem Inf Model.* 2022 Feb;62(3):656–67.
42. Zhang X, Wu K, Wang D, Yue X, Song D, Zhu Y, et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates interleukin-6 expression through cellular transcription factor NF-kappaB. *Virology.* 2007 Sep;365(2):324–35.
43. Brown RA, Leung E, Kankaanranta H, Moilanen E, Page CP. Effects of heparin and related drugs on neutrophil function. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012 Apr;25(2):185–92.
44. Zhao C, Zhang Z-D, Zhang X-J, Li X, Zhu R, Ma X-C. [Evaluation of clinical effects on low-dose heparin therapy for sepsis]. *Zhonghua nei ke za zhi.* 2009 Jul;48(7):566–9.
45. Chen D. Heparin beyond anti-coagulation. *Curr Res Transl Med.* 2021 Oct;69(4):103300.
46. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin Transl Sci.* 2020 Nov;13(6):1087–95.
47. Mellhammar L, Thelaus L, Elén S, Fisher J, Linder A. Heparin binding protein in severe COVID-19-A prospective observational cohort study. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249570.
48. Wang P, Chi L, Zhang Z, Zhao H, Zhang F, Linhardt RJ. Heparin: An old drug for new clinical applications. *Carbohydr Polym [Internet].* 2022;295(April):119818. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119818>
49. Quijada H, Bermudez T, Kempf CL, Valera DG, Garcia AN, Camp SM, et al. Endothelial eNAMPT amplifies pre-clinical acute lung injury: efficacy of an eNAMPT-neutralising

- monoclonal antibody. *Eur Respir J*. 2021 May;57(5).
50. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094–9.
  51. Kosanovic D, Yaroshetskiy AI, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Trushenko N V, Nekludova G V, et al. Recombinant tissue plasminogen activator treatment for COVID-19 associated ARDS and acute cor pulmonale. Vol. 104, *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2021. p. 108–10.
  52. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021 Feb;372:n311.
  53. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bonaccio M, et al. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study. *Thromb Haemost*. 2021 Aug;121(8):1054–65.
  54. Muñoz-Rivas N, Aibar J, Gabara-Xancó C, Trueba-Vicente Á, Urbelz-Pérez A, Gómez-Del Olmo V, et al. Efficacy and Safety of Tinzaparin in Prophylactic, Intermediate and Therapeutic Doses in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: The PROTHROMCOVID Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2022 Sep;11(19).
  55. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, 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. *Lancet (London, England)*. 2021 Jun;397(10291):2253–63.
  56. Perepu US, 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, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2225–34.
  57. 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 Clini. *JAMA*. 2021 Apr;325(16):1620–30.

58. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug;385(9):790–802.
59. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020 Dec;196:359–66.
60. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021 Oct;375:n2400.
61. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Dec;181(12):1612–20.
62. 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 Feb;5(3):872–88.
63. Garofalo E, Cammarota G, Neri G, Macheda S, Biamonte E, Pasqua P, et al. Bivalirudin vs. Enoxaparin in Intubated COVID-19 Patients: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2022 Oct;11(20).
64. Eikelboom JW, Jolly SS, Belley-Cote EP, Whitlock RP, Rangarajan S, Xu L, et al. Colchicine and the combination of rivaroxaban and aspirin in patients hospitalised with COVID-19 (ACT): an open-label, factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Dec;10(12):1169–77.
65. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2022 Jan;399(10319):50–9.
66. Connors JM, Brooks MM, Sciurba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Nov;326(17):1703–12.
67. Farkouh ME, Stone GW, Lala A, Bagiella E, Moreno PR, Nadkarni GN, et al.

- Anticoagulation in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar;79(9):917–28.
68. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2022 Oct;20(10):2214–25.
  69. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv* [Internet]. 2022 Aug 26;6(17):4915–23. Available from: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007561>
  70. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Vannucchi V, Moroni F, Pelagatti L, et al. The CALL Score for Predicting Outcomes in Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan 1;72(1):182–3. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa686>
  71. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020 Jun;24(1):360.
  72. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17 Suppl 3:304–12.
  73. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2019;25:1076029619838052.
  74. Tsaplin S, Schastlivtsev I, Zhuravlev S, Barinov V, Lobastov K, Caprini JA. The original and modified Caprini score equally predicts venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc surgery Venous Lymphat Disord*. 2021 Nov;9(6):1371-1381.e4.
  75. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005 Mar;352(10):969–77.
  76. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010 Nov;8(11):2450–7.
  77. Zeng DX, Xu JL, Mao QX, Liu R, Zhang WY, Qian HY, et al. Association of Padua

- prediction score with in-hospital prognosis in COVID-19 patients. *QJM*. 2020 Nov;113(11):789–93.
78. Medrano Ortega F, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Gutiérrez Tous R, Marín León I. Guía PRETEMED 2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Sademi [Internet]. 2007; Available from: <https://cselecoto.files.wordpress.com/2009/10/guia-de-practica-clinica-basada-en-la-evidencia-sobre-la-prevencion-de-la-enfermedad-tromboembolica-venosa-pretemed-2007.pdf>
  79. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc*. 2014 Nov;3(6):e001152.
  80. Helmy MA, Milad LM, Hasanin A, Elsayed EA, Kamel OY, Mostafa M, et al. Bleeding and thrombotic complications in patients with severe COVID-19: A prospective observational study. *Heal Sci reports*. 2022 Jul;5(4):e736.
  81. Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, Li Q, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Clin Respir J*. 2022 Mar;16(3):182–9.
  82. Zimatore C, Pisani L, Lippolis V, Warren MA, Calfee CS, Ware LB, et al. Accuracy of the Radiographic Assessment of Lung Edema Score for the Diagnosis of ARDS. *Front Physiol*. 2021;12:672823.
  83. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010 Jan;8(1):202–4.
  84. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May;150(9):604–12.
  85. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb;384(8):693–704.
  86. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp*. 2020 Nov;220(8):480–94.

87. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022;20(10):2214–25.
88. Rosero PA, Realpe JS, Farinango CD, Restrepo DS, Salazar-Cabrera R, Lopez DM. Risk Factors for COVID-19: A Systematic Mapping Study. *Stud Health Technol Inform.* 2022 Nov;299:63–74.
89. Uruma Y, Manabe T, Fujikura Y, Iikura M, Hojo M, Kudo K. Effect of asthma, COPD, and ACO on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(11):e0276774.
90. Vardavas CI, Mathioudakis AG, Nikitara K, Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Phalkey R, et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev an Off J Eur Respir Soc.* 2022 Dec;31(166).
91. Trujillo-Santos J, Farge-Bancel D, Pedrajas JM, Gómez-Cuervo C, Ballaz A, Braester A, et al. Enoxaparin versus dalteparin or tinzaparin in patients with cancer and venous thromboembolism: The RIETECAT study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 May;6(4):e12736.
92. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):141S-159S.
93. Merli GJ, Vanscoy GJ, Rihn TL, Groce JB 3rd, McCormick W. Applying scientific criteria to therapeutic interchange: a balanced analysis of low-molecular-weight heparins. *J Thromb Thrombolysis.* 2001 May;11(3):247–59.
94. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collabora. *Circulation.* 2008 Jan;117(2):296–329.
95. NICE. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571450/pdf/Bookshelf\\_NBK571450.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571450/pdf/Bookshelf_NBK571450.pdf)
96. Yousafzai ADK, Bangash AH, Asghar SY, Abbas SMM, Khawaja HF, Zehra S, et al. Clinical efficacy of Azithromycin for COVID-19 management: A systematic meta-analysis of meta-analyses. *Heart Lung.* 2023;60:127–32.

97. Guven B, Can M, Tekin A. Comparison of Fibrinogen Concentrations Determined by the Clauss Method with Prothrombin-Derived Measurements on an Automated Coagulometer. *J Appl Lab Med*. 2022 Oct;7(6):1337–45.
98. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GDO. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol*. 2003 May;121(3):396–404.
99. 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 Clini. *JAMA*. 2021 Apr;325(16):1620–30.
100. Boneu B, de Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost*. 2001 Oct;27(5):519–22.
101. Schechter ME, Andrade BB, He T, Richter GH, Tosh KW, Policicchio BB, et al. Inflammatory monocytes expressing tissue factor drive SIV and HIV coagulopathy. *Sci Transl Med*. 2017 Aug;9(405).
102. Sayad B, Rahimi Z. Blood coagulation parameters in patients with severe COVID-19 from Kermanshah Province, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Heal J = La Rev sante la Mediterr Orient = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 2020 Sep;26(9):999–1004.
103. Tekle E, Gelaw Y, Dagne M, Gelaw A, Negash M, Kassa E, et al. Risk stratification and prognostic value of prothrombin time and activated partial thromboplastin time among COVID-19 patients. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272216.
104. Carrier M, Lee AYY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res*. 2008;123(1):177–83.
105. De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest*. 2002;25:899–904.
106. Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. D-dimer as a prognostic biomarker for mortality in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Med Sci*. 2015;349(1):29–35.
107. Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure. *Thromb Haemost*. 2004;92(12):1250–8.
108. Wang L, He W-B, Yu X-M, Hu D-L, Jiang H. Prolonged prothrombin time at admission

- predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. *World J Clin Cases*. 2020;8(19):4370.
109. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia—a clinical overview. *J Clin Med*. 2021;10(9):2008.
  110. Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol*. 2008 Jul;6(7):541–52.
  111. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun* [Internet]. 2022;126:102778. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841121001864>
  112. Khan ST, Zahoor S, Khan H, Khan K, Farooq M. Hyperferritinemia as independent risk factor and biomarker in COVID-19 to predict severity and mortality. *Prof Med J*. 2021;28(08).
  113. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):e23618.
  114. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care*. 2022;67:172–81.
  115. Jabaudon M, Audard J, Pereira B, Jaber S, Lefrant J-Y, Blondonnet R, et al. Early Changes Over Time in the Radiographic Assessment of Lung Edema Score Are Associated With Survival in ARDS. *Chest*. 2020 Dec;158(6):2394–403.
  116. Duc VT, Thuy TTM, Nam NH, Tram HTB, Thao TTP, Doan LT, et al. Correlation of Chest X-Ray Scores in SARS-CoV-2 Patients With the Clinical Severity Classification and the Quick COVID-19 Severity Index. *Cureus*. 2022 May;14(5):e24864.
  117. López Arévalo RJ. Uso del “Score RALE Modificado” en radiografía simple de tórax (AP) como medio predictor en pacientes Covid-19 críticos. Octubre 2020-marzo 2021. Universidad Nacional de San Martín. Fondo Editorial; 2021.
  118. Erturk Sengel B, Tukenmez Tigen E, Ilgin C, Basari T, Bedir M, Odabasi Z, et al. Application of CALL score for prediction of progression risk in patients with COVID-19 at university hospital in Turkey. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):1–6.
  119. Golemi I, Adum JPS, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Disease-a-Month*. 2019;65(8):249–98.

120. Koller Á, Márkus E, Ferenci T, Nardai G. [Determining factors of survival in patients with severe coronavirus infection admitted to intensive care unit in the third and fourth waves of COVID-19 pandemic]. *Orv Hetil.* 2023 Apr;164(17):651–8.
121. Acedera ML, Sirichokchatchawan W, Brimson S, Prasansuklab A. Age, comorbidities, c-reactive protein and procalcitonin as predictors of severity in confirmed COVID-19 patients in the Philippines. *Heliyon.* 2023 Apr;9(4):e15233.
122. Khokher W, Iftikhar S, Abrahamian A, Beran A, Abuhelwa Z, Rashid R, et al. Association between Body Mass Index and Hospital Outcomes for COVID-19 Patients: A Nationwide Study. *J Clin Med.* 2023 Feb;12(4).
123. Rosenberg DJ, Press A, Fishbein J, Lesser M, McCullagh L, McGinn T, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. *Thromb Haemost.* 2016;116(09):530–6.
124. Investigators R-C. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491–502.
125. Godolphin PJ, Fisher DJ, Berry LR, Derde LPG, Diaz J V, Gordon AC, et al. Association between tocilizumab, sarilumab and all-cause mortality at 28 days in hospitalised patients with COVID-19: A network meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270668.
126. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790–802.
127. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun* [Internet]. 2020;111:102452. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841120300676>
128. Corral-Gudino L, Cusacovich I, Martín-González JI, Muela-Molinero A, Abadía-Otero J, González-Fuentes R, et al. Effect of intravenous pulses of methylprednisolone 250 mg versus dexamethasone 6 mg in hospitalised adults with severe COVID-19 pneumonia: An open-label randomised trial. *Eur J Clin Invest.* 2022 Sep;e13881.
129. Russo A, Davoli C, Borrazzo C, Olivadese V, Ceccarelli G, Fusco P, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Hospitalized COVID-19 Patients Treated with Standard Dose of Dexamethasone or High Dose of Methylprednisolone. *Biomedicines.* 2022 Jun;10(7).
130. Fox ER, Shah M, Vinik R, Brown S, Buckel W, Webb B, et al. Developing statewide remdesivir use criteria. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2021 Apr 15;78(8):732–5. Available

from: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab009>

131. Cavalli G, Dagna L. The right place for IL-1 inhibition in COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):223–4.
132. Rein L, Calero K, Shah R, Ojielo C, Hudock KM, Lodhi S, et al. Randomized Phase 3 Trial of Ruxolitinib for COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2022 Oct;
133. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):137-146.e3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920307387>
134. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Thromboprophylaxis in Patients With COVID-19: A Brief Update to the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Vol. 162, *Chest*. United States; 2022. p. 213–25.
135. Llau J V, Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. Recomendaciones de consenso SEDAR-SEMICYUC sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección por COVID-19. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* [Internet]. 2020;67(7):391–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935620301237>
136. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2020;73(9):749–57. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893220302062>
137. Cuker A, Tseng EK, Schünemann HJ, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: March 2022 update on the use of anticoagulation in critically ill patients. *Blood Adv*. 2022 Sep;6(17):4975–82.
138. Musoke N, Lo KB, Albano J, Peterson E, Bhargava R, Gul F, et al. Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020;196:227–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820304837>
139. Jdiaa SS, Mansour R, El Alayli A, Gautam A, Thomas P, Mustafa RA. COVID–19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol*. 2022;1–17.
140. Shafiee MA, Hosseini SF, Mortazavi M, Emami A, Mojtahed Zadeh M, Moradi S, et al.

- Anticoagulation therapy in COVID-19 patients with chronic kidney disease. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2021;26:63.
141. Tang JW. COVID-19: interpreting scientific evidence—uncertainty, confusion and delays. Vol. 20, *BMC infectious diseases.* BioMed Central; 2020. p. 1–4.
  142. Chavda VP, Prajapati R, Lathigara D, Nagar B, Kukadiya J, Redwan EM, et al. Therapeutic monoclonal antibodies for COVID-19 management: an update. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22(6):763–80.
  143. Hedrick TL, Murray BP, Hagan RS, Mock JR. COVID-19: Clean up on IL-6. Vol. 63, *American journal of respiratory cell and molecular biology.* United States; 2020. p. 541–3.
  144. Rosen MP, Norbash A, Kruskal J, Meltzer CC, Yee J, Thrall J. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on the Practice of Clinical Radiology. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2020;17(9):1096–100. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1546144020307468>
  145. Rajendram R, Hussain A, Mahmood N, Kharal M. Feasibility of using a handheld ultrasound device to detect and characterize shunt and deep vein thrombosis in patients with COVID-19: an observational study. *Ultrasound J* [Internet]. 2020;12(1):49. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13089-020-00197-0>
  146. Bennett D, De Vita E, Mezzasalma F, Lanzarone N, Cameli P, Bianchi F, et al. Portable Pocket-Sized Ultrasound Scanner for the Evaluation of Lung Involvement in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Ultrasound Med Biol.* 2021 Jan;47(1):19–24.
  147. Jacobs JL, Haidar G, Mellors JW. COVID-19: challenges of viral variants. *Annu Rev Med.* 2023;74:31–53.
  148. Looi M-K. How are covid-19 symptoms changing? *BMJ.* 2023 Jan;380:3.
  149. Alquraan L, Alzoubi KH, Rababa'h SY. Mutations of SARS-CoV-2 and their impact on disease diagnosis and severity. *Informatics Med unlocked.* 2023;39:101256.
  150. Lee ARY Bin, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2022 Mar 2;376:e068632. Available from: <http://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-068632.abstract>
  151. Martinelli S, Pascucci D, Laurenti P. Humoral response after a fourth dose of SARS-CoV-2 vaccine in immunocompromised patients. Results of a systematic review. Vol. 11, *Frontiers in public health.* Switzerland; 2023. p. 1108546.

152. Lazarus J V, Wyka K, White TM, Picchio CA, Gostin LO, Larson HJ, et al. A survey of COVID-19 vaccine acceptance across 23 countries in 2022. *Nat Med* [Internet]. 2023;29(2):366–75. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02185-4>
153. Iba T, Levy JH. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 Jul;32(5):249–56.
154. White RH, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins: are they all the same? *Br J Haematol*. 2003 Apr;121(1):12–20.

## XIII. Anexos

### 1. Evaluación del Comité Ético de la Investigación de Cádiz



#### D. <sup>a</sup> MÓNICA SALDAÑA VALDERAS, COMO SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE CÁDIZ,

#### HACE CONSTAR

Que de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, este CEI ha revisado en su reunión de fecha 28 de mayo de 2021 el proyecto de tesis titulado **Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2 (nº de registro 90.21)**, presentado por el doctorando D. Juan Moreno Delgado y dirigido por D. Alfredo Michán Doña y D.<sup>a</sup> Patricia Rubio Marín.  
*Versión de protocolo: v2 de 25 de mayo de 2021.*

Y hace constar que el citado proyecto es viable.

Que presenta suficiente rigor metodológico.

Que la evaluación de costes económicos es correcta.

Que con respecto a su vertiente ética el proyecto cumple los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el siguiente centro por el siguiente investigador principal, correspondiendo a la Dirección del centro implicado determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para realizar el estudio.

Centro	Investigador	Servicio
Hospital de Jerez	D. Alfredo Michán Doña	Medicina Interna

Y para que así conste, firmo la presente en Cádiz, 09 de junio de 2021

Firmado por SALDAÑA VALDERAS MONICA - 31663449Q el día 09/06/2021  
con un certificado emitido por AC FNMT Usuarios

## Article

## Enoxaparin Posology According to Prothrombotic Status and Bleeding Risk in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia

Juan Mora-Delgado <sup>1</sup>, Cristina Lojo-Cruz <sup>1</sup>, Patricia Rubio Marín <sup>1,\*</sup>, Eva María Menor Campos <sup>1</sup> and Alfredo Michán-Doña <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Internal Medicine and Palliative Care Clinical Management Unit, Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, 11407 Cádiz, Spain

<sup>2</sup> Departamento de Medicina, Biomedical Research and Innovation Institute of Cadiz (INiBICA), Avenida Ana de Viya, 21, 11009 Cádiz, Spain

\* Correspondence: prubiomarin@gmail.com; Tel.: +34-647-65-49-28

**Abstract:** Some patients with COVID-19 have complex hypercoagulable abnormalities that are related to mortality. The optimal dosage of low molecular weight heparin in hospitalized patients with SARS-CoV-2 pneumonia is still not clear. Our objective is to evaluate the effects of adapting the dosage of low molecular weight heparin to thrombotic and bleeding risk scales in this setting. We performed a cohort, retrospective, observational, and analytical study at the Hospital Universitario of Jerez de la Frontera, with patients admitted with SARS-CoV-2 pneumonia from 1 October 2020 to 31 January 2021. They were classified according to whether they received prophylactic, intermediate, or therapeutic doses of enoxaparin. The primary endpoint was intrahospital mortality. Secondary endpoints were the need for invasive ventilation, thromboembolic events, bleeding, and the usefulness of thrombotic and bleeding scales. After binary logistic regression analysis, considering confounding variables, it was found that the use of enoxaparin at therapeutic doses was associated with lower mortality during admission compared to prophylactic and intermediate doses (RR 0.173; 95% CI, 0.038–0.8;  $p = 0.025$ ). IMPROVE bleeding risk score correlated with a higher risk of minor bleeding (RR 1.263; 95% CI, 1.105–1.573;  $p = 0.037$ ). In adult hospitalized patients with SARS-CoV-2 pneumonia presenting elevated D-dimer and severe proinflammatory state, therapeutic doses of enoxaparin can be considered, especially if bleeding risk is low according to the IMPROVE bleeding risk score.

**Keywords:** low molecular weight heparin; enoxaparin; COVID-19; SARS-CoV-2 pneumonia; thromboembolic disease; thrombotic risk; hemorrhagic risk



**Citation:** Mora-Delgado, J.; Lojo-Cruz, C.; Rubio Marín, P.; Menor Campos, E.M.; Michán-Doña, A. Enoxaparin Posology According to Prothrombotic Status and Bleeding Risk in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 928. <https://doi.org/10.3390/jcm12030928>

Academic Editor:  
Alessandra D'Abramo

Received: 9 January 2023  
 Revised: 18 January 2023  
 Accepted: 22 January 2023  
 Published: 25 January 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

Patients with COVID-19 present various clinical manifestations and complications. Although respiratory symptoms are an important characteristic problem of COVID-19 [1], some patients have complex hypercoagulable abnormalities that are closely related to mortality [2,3]. The hypercoagulable state can be induced due to variations in prothrombotic factors, such as elevated fibrinogen, D-dimer, and factor VIII levels. These coagulation abnormalities suggest a hypercoagulable state different from disseminated intravascular coagulopathy and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia.

Heparin may have beneficial mechanisms of action in COVID-19 patients, such as direct antiviral effectiveness against SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 fusion and entrance into the host cell [4,5], as in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) and Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) viruses, is assumed to be mediated by the binding of viral spike proteins to the host via ACE2 receptors [6]. Cell surface heparan sulfate, a kind of glycosaminoglycan found in heparin, has been shown in vitro to be necessary for human coronavirus NL63 and SARS-CoV entry and

infectivity. As a co-receptor for adhesion molecules, heparan sulfate is thought to interact with the spike protein, which might be the initial step toward promoting SARS-CoV-ACE2 contact [7].

The usefulness of heparin as an anticoagulant in COVID-19 was first addressed in a retrospective report of 449 COVID-19 patients from Wuhan, China, where prophylaxis in medical patients is relatively uncommon due to the low incidence of VTE. In this cohort, 350 patients received no heparin therapy (neither low-dose prophylaxis nor high-dose therapy), while 99 received low-dose prophylactic heparin therapy. Patients with elevated D-dimer levels (six times the upper limit of normal) or sepsis-induced coagulopathy who received prophylactic heparin had approximately 20% lower mortality than patients who did not [8]. Intravenous tissue plasminogen activator, a potent thrombolytic, is also reported to transiently improve oxygenation in COVID-19-related acute respiratory distress syndrome, supporting the clinical relevance of thrombosis in severe disease [9].

In a nationwide cohort study of 4297 patients with COVID-19 in the United States that compared no anticoagulant versus administration of heparin as a prophylactic anticoagulant within the first 24 h, reduced mortality rates were observed [10]. A multicenter retrospective observational study in patients with COVID-19 in Italy showed that heparin use was independently associated with reduced mortality rates, particularly in patients over 59 years of age [11].

These clinical data provided strong real-world evidence to support guidelines recommending the use of, at least, prophylactic anticoagulants as first-line treatment for patients with COVID-19 at hospital admission.

Several studies have compared the effects of therapeutic and prophylactic or intermediate-dose anticoagulants. Some reported that low-dose anticoagulants do not significantly improve clinical outcomes such as the need to use invasive or non-invasive mechanical ventilation, ICU admission, and death compared to intermediate- or therapeutic-dose anticoagulants [12–15]. On the other hand, other studies have reported that therapeutic doses of LMWH could reduce thromboembolic events and deaths compared to prophylactic treatment or treatment with intermediate doses of heparin in high-risk COVID-19 patients with high D-dimer levels [16–19].

Currently, most guidelines do not recommend the routine use of therapeutic doses of anticoagulants [20]. Additionally, other alternatives are being evaluated as anticoagulants that may modify the course of COVID-19. A pilot multicenter randomized controlled trial aimed to determine if bivalirudin was an effective alternative to enoxaparin in reducing the time spent under invasive mechanical ventilation in COVID-19 patients at risk of thromboembolic complications. Further research is needed to establish its effectiveness in this population [21].

The main objective of this study is to determine the effectiveness of adjusting LMWH dosage based on prothrombotic conditions to reduce mortality and the need for invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with SARS-CoV-2 pneumonia. Furthermore, we aim to evaluate the impact of this dosage adjustment on the incidence of thromboembolic and hemorrhagic events. In addition, the study aims to assess the reliability of different thrombotic and hemorrhagic risk scales in the context of COVID-19. By combining clinical, laboratory, and risk scale data, the study aims to provide solid evidence to aid in clinical decision making.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

A cohort, retrospective, observational, and analytical study was conducted at the Hospital Universitario of Jerez de la Frontera with patients admitted for SARS-CoV-2 pneumonia (confirmed by a PCR or antigen test) between 1 October 2020 and 31 January 2021 (second and third waves in Spain). Patients were classified according to whether they received prophylactic doses (40 mg/24 h) versus intermediate (1 mg/kg/24 h) and therapeutic doses (1 mg/kg/12 h) of enoxaparin according to our hospital protocol (Figure 1).

Enoxaparin		
<b>Prophylactic dose</b>	<b>Intermediate dose</b>	<b>Therapeutic dose</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg/24 h</li> <li>• In all hospitalized patients, except contraindication</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg/kg/24 h</li> <li>• If D-dimer &gt; 2000 ng/mL</li> <li>• To be evaluated independently of the D-dimer if ferritin was greater than 3 times the normal limit.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg/kg/12 h</li> <li>• If D-dimer &gt; 3000 ng/mL</li> <li>• To be evaluated independently of the D-dimer if very high risk of progression of COVID-19 based on CALL score.</li> </ul>

**Figure 1.** The anticoagulation protocol that was used for hospitalized patients with COVID-19 at Hospital Universitario de Jerez de la Frontera during the period described. CALL Score is based in several clinical and analytical biomarkers [22].

## 2.2. Patients

Inclusion criteria were patients older than or equal to 18 years of age with a positive PCR or antigen test for SARS-CoV-2 and pneumonia evidenced by a chest X-ray or CT that were admitted to the Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

Exclusion criteria were patients with chronic outpatient therapeutic anticoagulation, an absence of data that would prevent the adequate collection of study variables, patients that were clinically judged at the discharge of infection with a high suspicion of COVID-19 without microbiological confirmation from a PCR or antigen test, or patients with a hereditary history of procoagulant diathesis.

## 2.3. Selection of Thrombotic and Hemorrhagic Risk Scales

We carefully selected a number of thrombotic and bleeding risk scales that we deemed useful for our study. These scales were chosen because we believe they effectively reflect and take into account factors related to coagulopathy caused by COVID-19 [23]. The scales that we have chosen and summarized below, along with the relevant evidence regarding their use in relation to COVID-19, are the Caprini risk score, Padua prediction score, PRETEMED score, and IMPROVE bleeding risk score.

The Caprini risk score is a risk assessment tool for the occurrence of venous thromboembolism among surgical patients. The Caprini risk score includes 20 variables and it is derived from a prospective study of 538 general surgery patients [24]. A score equal to or greater than 3 implies a high risk of VTE. The Caprini score has already been endorsed by the American Venous Forum for VTE risk assessment at admission and discharge. It has been validated in over 250,000 patients in more than 100 clinical trials worldwide [25]. Some studies found that, despite the administration of LMWH, there was a significant correlation between the Caprini score and the risk of VTE in patients with COVID-19 [26].

Padua prediction score (PPS) is a risk assessment model created by modifying the initial Kucher model, which is used to calculate the risks of VTE in hospitalized medical patients without medical prophylaxis. The PPS, developed in 2010, is a risk prediction model that identifies patients' propensity to VTE. It is made up of 11 risk variables, each of which is assigned a score from 1 to 3; the authors assigned low risk to those with a score lower than 4 points and high risk to those with a score of 4 or more [27]. PPS is an independent risk factor for the in-hospital mortality of COVID-19 patients. Moreover, prophylactic anticoagulation in patients with higher PPS scores showed a mild advantage in terms of mortality without statistical significance. This demonstrated that PPS could be a promising tool for evaluating early prognosis in COVID-19 patients [28].

The PRETEMED score was established in 2003 by the Andalusian Society of Internal Medicine (SADEMI) and the Andalusian Society of Family and Community Medicine (SAMFYC) and was updated in 2007 for the evaluation of antithrombotic prophylaxis in patients with acute or chronic medical conditions. This scale makes recommendations

based on the combination of risk variables by weighing thrombotic risk. It assigns a number between 1 and 3 and distinguishes between precipitating processes, medication, associated processes, and those connected with the development of VTE. When the result is between 1 and 3, general measures or mechanical prophylaxis are advised; when the result is 4, pharmaceutical prophylaxis with LMWH is advised [29]. We have not found studies that evaluate the applicability of this scale to patients with COVID-19.

The IMPROVE bleeding risk score was defined through a multicenter study designed to evaluate prophylactic practices for venous thromboembolic disease and clinical outcomes in hospitalized patients between July 2002 and September 2006. Data from the IMPROVE registry were utilized while developing this scale to examine the rate of in-hospital bleeding and identify admission risk variables related to bleeding risk in severely ill medical patients. This score was constructed using 13 risk indicators to determine the probability of bleeding. A value higher than 7 indicated a high risk of bleeding (4%) [30]. So far, this score has shown moderate predictive ability and an acceptable negative predictive value for bleeding [31,32].

#### 2.4. Variables

Independent qualitative variables were gender, smoking habit, cardiovascular risk factors (high blood pressure, diabetes mellitus, dyslipidemia, and obesity), respiratory pathology (bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and sleep apnea/hypopnea syndrome), chronic kidney disease, previous comorbidities treatment, radiological pattern as defined by the modified RALE score [33] on admission, and dosages of enoxaparin (prophylactic, intermediate, or therapeutic dose) with concomitant treatments received (dexamethasone and methylprednisolone, tocilizumab, anakinra, ruxolitinib, remdesivir) during hospitalization. Independent quantitative variables were age, relationship between peripheral O<sub>2</sub> saturation and FiO<sub>2</sub>, lowest value of lymphocytes and prothrombin time (%), together with the maximum value of D-dimer, thromboplastin time (ratio), lactate dehydrogenase, C-reactive protein, procalcitonin, and ferritin, CALL SCORE [22], and thrombotic and hemorrhagic risk scales (PRETEMED, Padua, and Caprini scales and IMPROVE Bleeding Risk Assessment Score). Dependent variables included deep vein thrombosis (evidenced by doppler ultrasound), pulmonary thromboembolism (evidenced by angioCT), hemorrhagic events (stratification of severity according to the ISTH scale in major or minor events [34]), primary outcome (discharge or death), and secondary outcomes (admission to the ICU, need for invasive mechanical ventilation and use of high-flow nasal cannula oxygen) during hospitalization.

#### 2.5. Statistical Analysis

Initially, a bivariate analysis was carried out prior to the multivariate analysis so that the independent variables could be compared with respect to thromboembolic events, hemorrhagic events, and outcomes. Quantitative variables with normal and abnormal distribution were compared using the Student's t-test or Mann-Whitney U-test, respectively. Categorical variables were compared using the chi-square test. The results were expressed as median plus interquartile range or percentage, as appropriate. Those variables that showed statistical significance in the bivariate analysis were included in a logistic regression analysis to determine which were confounding variables and which were effect modifiers. At the end of the analysis, the adjusted risks could be calculated for each independent variable after the existence of interaction and confusion had been assessed. Specifically, for intergroup statistical analysis (Table 1), chi-square test were used for categorical variables and Student's t-test for continuous variables. A binary logistic regression analysis was conducted to examine the relationship between independent variables and in-hospital mortality, which was used as the dependent variable (Table 2). In order to evaluate the prothrombotic and hemorrhagic risk scales in relation to different dosages of LMWH, a multinomial logistic regression analysis was conducted (Table 3). A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Data were analyzed with SPSS 22.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

**Table 1.** Baseline characteristics of patients included in the study.

n = 461	Prophylaxis (n = 369)	Intermediate (n = 27)	Therapeutic (n = 65)	p Value
Age, median (Q1–Q3) (years)	66 (55–78)	64 (54–75)	76 (63–82)	<0.001
Men, n (%)	214 (58%)	16 (59.3%)	34 (52.3%)	0.67
<b>Comorbidities</b>				
Arterial hypertension, n (%)	224 (60.7%)	13 (48.1%)	44 (67.7%)	0.211
Diabetes mellitus, n (%)	129 (35%)	8 (29.6%)	35 (53.8%)	0.01
Dyslipidemia, n (%)	137 (37.1%)	9 (33.3%)	37 (56.9%)	0.009
Obesity, n (%)	72 (19.5%)	13 (48.1%)	17 (26.1%)	0.117
Smoking, n (%)				
Active	27 (7.5%)	2 (8%)	3 (4.9%)	0.951
Previous	84 (23.3%)	6 (24%)	16 (26.2%)	
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	22 (6%)	4 (14.8%)	2 (3.1%)	0.098
Sleep apnea/hypopnea syndrome, n (%)	21 (5.7%)	2 (7.4%)	6 (9.2%)	0.539
Asthma, n (%)	19 (5.1%)	1 (3.7%)	6 (9.2%)	0.381
Chronic kidney disease, n (%)				
G1 (n = 257) (55.8%)	219 (59.3%)	17 (63%)	21 (32.3%)	
G2 (n = 119) (25.8%)	85 (23%)	7 (25.9%)	27 (41.5%)	
G3a (n = 39) (8.5%)	30 (8.1%)	2 (7.4%)	7 (10.8%)	0.011
G3b (n = 27) (5.8%)	20 (5.4%)	0	7 (10.8%)	
G4 (n = 12) (2.6%)	8 (2.2%)	1 (3.7%)	3 (4.6%)	
G5 (n = 7) (1.5%)	7 (1.9%)	0	0	
<b>Respiratory severity</b>				
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , median (Q1–Q3)	375.7 (320–452)	323.8 (198–448)	247.9 (119–419)	<0.001
<b>Radiological severity</b>				
RALE score, median (Q1–Q3)	5 (4–6)	6 (4–7)	6 (5–7)	<0.001
<b>Scales</b>				
CALL score, median (Q1–Q3)	10 (8–12)	10 (8–12)	11 (10–12)	<0.001
PRETEMED, median (Q1–Q3)	5.26 (3–7)	6.19 (4–8)	7.35 (6–9)	<0.001
Padua, median (Q1–Q3)	3.3 (1–5)	4.07 (2–6)	5.28 (4–7)	<0.001
Caprini, median (Q1–Q3)	4.86 (3–6)	5.63 (4–7)	5.91 (5–7)	<0.001
IMPROVE bleeding risk, median (Q1–Q3)	2.74 (1–3.5)	3.61 (2–5.5)	3.73 (2–5.5)	<0.001
<b>Laboratory test</b>				
Peak D-dimer, median (Q1–Q3) (ng/mL)	4452.9 (788–2109)	3308.8 (931–5200)	17,938.8 (4144.5–23,338.5)	<0.001
Peak activated thromboplastin time, median (Q1–Q3) (ratio)	1.34 (0.94–1.1)	1.19 (0.97–1.15)	1.76 (0.98–1.17)	<0.001
Nadir prothrombin time, median (Q1–Q3) (%)	77.8 (70–86)	70.7 (61–79)	73.1 (64.5–81)	<0.001
Nadir lymphocytes, median (Q1–Q3) (cels/mm <sup>3</sup> )	959.8 (500–1140)	760 (450–1020)	655.3 (370–795)	<0.001
Peak lactate dehydrogenase, median (Q1–Q3) (U/L)	491.6 (284–485)	430 (312–525)	504.3 (345–651)	<0.001
Peak C-reactive protein, median (Q1–Q3) (mg/L)	154.8 (74.2–201.7)	158.9 (78–208.3)	203.8 (104.6–250.4)	<0.001
Peak procalcitonin, median (Q1–Q3) (ng/mL)	1.34 (0.06–0.31)	0.58 (0.05–0.16)	6.86 (0.1–0.69)	0.001
Peak ferritin, median (Q1–Q3) (ng/mL)	1456.7 (361.4–1498.4)	2835.3 (682.8–2687.5)	1582.8 (415.6–1915.9)	<0.001

**Table 1.** Cont.

n = 461	Prophylaxis (n = 369)	Intermediate (n = 27)	Therapeutic (n = 65)	p Value
<b>COVID-19 treatment</b>				
Steroids, n (%)				
Dexamethasone 6 mg	190 (51.5%)	14 (51.9%)	26 (40%)	0.089
Dexamethasone 24 mg	98 (26.6%)	11 (40.7%)	25 (38.5%)	
Methylprednisolone 250 mg	81 (22%)	2 (7.4%)	14 (21.5%)	
Tocilizumab, n (%)	20 (5.4%)	1 (3.7%)	5 (7.7%)	0.691
Anakinra, n (%)	12 (3.3%)	3 (11.1%)	4 (4.6%)	0.12
Ruxolitinib, n (%)	81 (22%)	10 (37%)	11 (16.9%)	0.105
Remdesivir, n (%)	18 (4.9%)	2 (7.4%)	3 (4.6%)	0.834

SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = relationship between peripheral oxygen saturation and fractional inspired oxygen.

**Table 2.** Analysis of in-hospital mortality according to LMWH dosage and possible confounding variables.

	Relative Risk	95% Confidence Interval	p Value
Age	1.077	1.028–1.128	<b>0.002</b>
Sex (men)	2.164	0.566–8.278	0.259
<b>Comorbidities</b>			
Arterial hypertension	5.304	1.421–19.798	<b>0.013</b>
Diabetes mellitus	4.792	1.360–16.877	<b>0.015</b>
Dyslipidemia	5.989	1.578–22.734	<b>0.009</b>
Obesity	4.320	1.204–15.505	<b>0.025</b>
Smoking			
Active	2.248	0.464–10.895	0.315
Previous	9.619	0.673–137.438	0.095
Asthma	1.620	0.051–51.053	0.784
Sleep apnea/hypopnea syndrome	5.123	1.072–24.495	<b>0.041</b>
Chronic obstructive pulmonary disease	31.623	2.979–335.625	<b>0.004</b>
Chronic kidney disease			0.157
G2	2.937	0.666–12.942	0.155
G3a	15.736	2.103–117.761	<b>0.007</b>
G3b	4.914	0.463–52.103	0.186
G4	9.036	0.583–140.001	0.115
G5	9.642	0.187–496.062	0.260
<b>Respiratory severity</b>			
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	0.995	0.990–1	0.32
<b>Radiological severity</b>			
RALE score	2.078	1.242–3.477	<b>0.005</b>

Table 2. Cont.

	Relative Risk	95% Confidence Interval	p Value
<b>Scales</b>			
CALL score	1.338	0.840–2.131	0.22
PRETEMED	0.764	0.361–1.618	0.482
Padua	1.218	0.633–2.343	0.555
Caprini	2.754	1.011–7.501	<b>0.048</b>
IMPROVE bleeding risk	0.976	0.662–1.438	0.901
<b>Laboratory test</b>			
Peak D-dimer(ng/mL)	1	1	0.06
Peak activated thromboplastin time(ratio)	0.976	0.814–1.171	0.797
Nadir prothrombin time (%)	0.939	0.894–985	<b>0.01</b>
Nadir lymphocytes (cels/mm <sup>3</sup> )	1	0.999–1	0.177
Peak lactate dehydrogenase (U/L)	1.002	1–1.005	0.081
Peak C-reactive protein (mg/L)	1.004	0.999–1	0.117
Peak procalcitonin (ng/mL)	1.047	0.978–1.120	0.187
Peak ferritin (ng/mL)	1	1–1.001	0.058
<b>COVID-19 treatment</b>			
Steroids (dexamethasone 6 mg)			
Dexamethasone 24 mg	1.823	0.522–6.36	0.346
Methylprednisolone 250 mg	0.432	0.071–2.635	0.363
Low molecular weight heparin (prophylactic)			
Intermediate	0.108	0.011–1.033	0.53
Therapeutic	0.173	0.038–0.8	<b>0.025</b>
Tocilizumab	0.056	0.006–0.545	<b>0.013</b>
Anakinra	6.273	0.552–71.301	0.139
Ruxolitinib	0.971	0.281–3.351	0.963
Remdesivir	6.804	0.671–68.995	0.105

SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = relationship between peripheral oxygen saturation and fractional inspired oxygen. The unit used for the variable “age” is 1-year increments. The unit used for the variable nadir prothrombin time is expressed in 1% increments. The unit used for peak activated thromboplastin time is expressed in 0.01 increments.

Table 3. Analysis of the different scales in relation to bleeding events.

Bleeding	n of Events	Relative Risk	95% Confidence Interval	p Value
<b>Minor</b>				
PRETEMED		1.05	0.787–1.401	0.741
Padua		1.029	0.738–1.434	0.868
Caprini		1.079	0.689–1.687	0.741
IMPROVE bleeding		1.263	1.105–1.573	<b>0.037</b>
Low molecular weight heparin				
Prophylactic	16	0.702	0.235–2.093	0.525
Intermediate	1	0.422	0.044–4.022	0.453
Therapeutic	5	0.652	0.026–3.652	0.657

Table 3. Cont.

Bleeding	n of Events	Relative Risk	95% Confidence Interval	p Value
<b>Major</b>				
PRETEMED		1.046	0.487–2.246	0.909
Padua		0.865	0.379–1.974	0.730
Caprini		1.259	0.401–3.955	0.693
IMPROVE bleeding		1.511	0.837–2.728	0.171
<b>Low molecular weight heparin</b>				
Prophylactic	0	*	*	*
Intermediate	0	*	*	*
Therapeutic	4	*	*	0.995

\* Not enough data for the analysis. Stratification of bleeding according to the ISTH definition [34]. (Major bleeding: fatal bleeding and/or two symptomatic bleeding complications in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin level of 2 g/dL or more or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells. Minor bleeding: nonfatal bleeding in a non-critical area or organ causing a fall in hemoglobin level of less than 2 g/dL without transfusion or only one unit of blood or red cells).

### 2.6. Ethics

Approval was granted by the Cádiz Research Ethics Committee on 9 June 2022.

An exemption from informed consent was approved since this was an observational study with significant social value and its realization would not be feasible or viable without such renunciation, given the high percentage of deceased patients and the long study period.

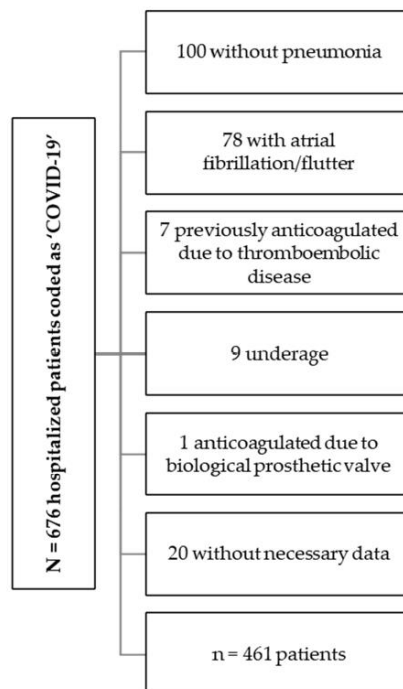
### 3. Results

From 1 October 2020 to 31 January 2021, 676 patients were coded on discharge at the Hospital Universitario de Jerez de la Frontera as “COVID-19”, of which 100 patients were admitted to other hospital units due to other pathologies and/or did not present pneumonia, 78 patients presented atrial fibrillation/flutter, 7 patients were previously anticoagulated due to venous thromboembolic disease, 9 patients were underage, 1 patient was anticoagulated due to a biological prosthetic valve, and 20 patients did not have the minimum data necessary for inclusion in the study (Figure 2).

The baseline characteristics of patients included in the study are described in Table 1. The 461 patients analyzed had a median age of 66 years with an interquartile range of 56–79 years, of which 264 were men (57.3%). Regarding comorbidities, 61% of the patients were hypertensive (of which 23% were taking ACEI), 39.7% had dyslipidemia, 37.3% were diabetic (of which 9.8% were taking DPP-4 inhibitors), 22.2% were obese, and 18% of patients had chronic respiratory disease (6.3% had OSAHS, 6.1% had COPD, and 5.6% were asthmatic). Additionally, 44% of patients had at least mild chronic renal failure and 18.5% of the patients had a glomerular filtration rate lower than 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> based on CKD-EPI-09. Almost a third of the patients were taking at least one antiaggregant.

On admission, median SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> was 433 with an interquartile range of 239–452 and a median radiological severity of at least moderate. The CALL score value reflected that the disease was at least moderate in most cases.

Regarding the treatment received against COVID-19, the most frequently administered steroid was dexamethasone (6 mg) according to the RECOVERY [35] guideline, which was administered in up to half of the cases. Regarding other treatments, tocilizumab, anakinra, and remdesivir were all used in around 5% of cases. Additionally, 22% of patients received ruxolitinib. Prophylactic doses of LMWH were administered in 80% of cases, intermediate doses in 5.9% of cases, and therapeutic doses in 14.1% of cases (Table 1).



**Figure 2.** Flowchart of patient inclusion. A total of 215 patients were excluded for the reasons shown in the figure, leaving a total of 461 patients.

### 3.1. Primary Outcomes

A total of 103 patients died during hospitalization (22.3%). Of the 369 patients who received prophylactic doses, 79 (21.4%) died. Of the 27 individuals who received an intermediate dose, 3 (11.1%) died. Of the 65 cases that received therapeutic doses, 21 died (32.3%).

In the binary logistic regression analysis regarding outcome (discharge or exitus), age, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, OSAHS, COPD, and impaired renal function were observed as risk factors for mortality. Radiological severity at admission calculated with the RALE score was also correlated with an increase in mortality (RR 2.078; 95% CI, 1.242–3.477;  $p = 0.005$ ). This was not the case with CALL score ( $p = 0.22$ ). Regarding the thrombotic risk scales, only the Caprini scale predicted higher mortality (RR 2.754; 95% CI, 1.011–7.501;  $p = 0.048$ ). Regarding laboratory values, nadir prothrombin time (%) was related to lower risk of death (RR 0.939; 95% CI, 0.894–0.985;  $p = 0.01$ ).

There were no significant differences between the different corticotherapy regimens used. The use of anakinra, ruxolitinib, or remdesivir did not show significant differences; nevertheless, the use of tocilizumab was associated with lower mortality (RR 0.056; 95% CI, 0.006–0.545;  $p = 0.013$ ). The use of enoxaparin at therapeutic doses was associated with lower mortality compared to the use of prophylactic and intermediate doses (RR 0.173; 95% CI, 0.038–0.8;  $p = 0.025$ ) (Table 2).

### 3.2. Secondary Outcomes

In total, 33 of the 369 patients who received prophylactic doses (8.9%) required admission to the ICU. Regarding other doses, 7 of the 27 individuals with an intermediate dose (25.9%) and 12 of the 65 cases in the therapeutic dose group (18.5%) required admission to the ICU. Invasive mechanical ventilation was implemented in 23 of the 369 patients administered the prophylactic dose (6.2%), 6 of the 27 administered the intermediate dose (22.2%), and 10 of the 65 administered the therapeutic dose (15.4%). High-flow nasal cannula oxygen was required in 49 patients of the 369 administered the prophylactic dose (13.3%), 4 of the 27 administered the intermediate dose (14.8%), and 18 of the 65 administered the therapeutic dose (27.7%). Adjustment of enoxaparin dose was not associated with fewer admissions to the ICU ( $p = 0.383$ ), neither with the need for invasive mechanical ventilation ( $p = 0.99$ ) nor the use of high-flow nasal cannula oxygen ( $p = 0.723$ ).

Regarding bleeding, in the 369 patients from the prophylaxis group there were 16 minor bleeding episodes (4.3%) and no major bleeding episodes. In the case of intermediate doses, there was only one minor bleeding episode among all 27 patients (3.7%) and no major bleeding episodes. Lastly, in the 65 patients administered therapeutic doses, there were five minor bleeding episodes (7.6%) and four major bleeding episodes (6.1%), of which two led to the death of the patient. In the multinomial logistic regression analysis on bleeding, the IMPROVE bleeding risk score correlated with a higher risk of minor bleeding (RR 1.263; 95% CI, 1.105–1.573;  $p = 0.037$ ), though it was not possible to demonstrate a correlation in the case of major bleeding. No significant differences concerning bleeding could be demonstrated between the three heparin dose groups (Table 3).

During admission, only two cases of DVT could be diagnosed (one in the prophylactic dose group and one in the intermediate dose group), while there were five cases of PE (three in the prophylactic dose group and two in the therapeutic dose group). It should be noted that, among the patients with D-dimer levels greater than 3000 ng/mL, a total of 31 thoracic angioCT scans were performed, of which 26 did not show PE. The thrombotic risk scales did not correlate with thromboembolic events.

## 4. Discussion

Our study aimed to investigate the effect of adjusting the dosage of LMWH on the prognosis of COVID-19 patients. Our findings indicate that adjusting the dosage in specific circumstances can improve the outcome of the disease. Additionally, our study also found that combining clinical variables and laboratory values, such as the IMPROVE bleeding risk scale, can aid in decision making. Overall, our study provides new insights into the use of LMWH in COVID-19 patients.

First of all, it is important to note that the group of patients included in our study is comparable to those in other notable registries in Spain, such as the SEMI-COVID-19 registry [36]. This is particularly true when considering factors such as age and the presence of additional health conditions. Our study population is primarily composed of older individuals and patients with multiple medical issues.

We believe that this aspect of our study is a significant strength as it mirrors the majority of patients that are typically hospitalized with COVID-19. Many previous registries have demonstrated that age and underlying health conditions such as diabetes, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, and obstructive sleep apnea are linked to higher mortality rates for COVID-19 patients [37–39]. This is also the case in our study.

Our findings indicate that patients who receive therapeutic doses tend to be older with more underlying health conditions and have a higher degree of respiratory failure, as well as more severe radiologic and laboratory results. Additionally, these patients also have a higher risk of poor outcomes and thromboembolic or hemorrhagic events. This aligns with the protocol followed in our center. The protocol was specifically designed to ensure that patients with a higher risk of severe illness are treated with therapeutic doses. This also reflects the adequate compliance of the protocol.

When comparing our study population to those in other studies investigating the use of low molecular weight heparin in hospitalized patients with SARS-CoV-2 pneumonia [12,17,19], we notice some differences. The patients in our study are older, with an average age of 66 years compared to the average age of 55–60 years in other studies. The population in the therapeutic dose group is even older. Additionally, our patients have a higher number of comorbidities, such as hypertension and diabetes. In other studies, the prevalence of hypertension ranges from 30 to 50% and the prevalence of diabetes ranges from 15 to 30%, while in our study prevalence exceeds 60% and 35%, respectively. Thus, our study population is more similar to the typical population admitted with COVID-19 in clinical practice.

In addition to the comparison of our study population with others, our study also found a significant difference in the mortality rates of COVID-19 patients receiving different doses of enoxaparin. The results of our analysis indicate that the therapeutic dose of enoxaparin is associated with a statistically significant reduction in mortality risk compared to the prophylactic and intermediate doses. Although the confidence interval for the intermediate dose suggests the possibility of unknown benefits, it is clear that the therapeutic dose is the preferred option due to the significant reduction in risk. It is uncertain whether any additional benefit exists with the intermediate dose. It is important to note that the protocol upon which our study is based was developed during the early stages of the pandemic when there was a lack of available evidence and an unusually high incidence of VTE or suspected VTE, which resulted in many deaths.

Additionally, our study found that laboratory values, specifically prothrombin time, are correlated with mortality. The prolonged prothrombin time in patients with more severe illness may be due to the consumption of coagulation factors. Prothrombin time measures the integrity of the extrinsic and common coagulation pathways, and many viral infections have been associated with the activation and elevation of coagulation markers. The increase in these markers indicates a shift towards a procoagulant state, which leads to the consumption or loss of clotting factors, organ failure, and dysfunction in endothelial cells. This finding is consistent with previous studies [40]. Further research has also found that prolonged prothrombin time is associated with an increased risk of mortality [41]. Therefore, our study supports this link.

Similar to our study, other investigations have also found significant differences in terms of reduced mortality when comparing therapeutic doses of heparin against prophylactic doses [19]. However, some of these studies have primarily relied on the D-dimer threshold, which has been criticized as it does not solely reflect the overall clinical condition of the patient and can be affected by various circumstances.

We believe that other cohort studies may not have reached similar conclusions to ours because we managed to reduce the number of potential confounding factors. This includes demographic factors, laboratory results, and other treatments, and also includes the use of the already mentioned risk scales that further strengthens our results.

Indeed, our study takes into account various baseline characteristics of patients, including laboratory values other than D-dimer levels, radiographic severity, and the use of thrombotic and hemorrhagic risk scales. All these factors combined provide a comprehensive perspective for decision making regarding the appropriate dose of LMWH [17].

It is worth noting that the ease of use of the RALE scale allowed for a rapid assessment of radiographic severity at the time of patient admission, which strongly predicts the severity and potential fatal outcome of the disease. Other studies have also demonstrated a strong correlation between this score and clinical severity [42,43].

Our study found that CALL score alone did not determine an increase in mortality during COVID-19 hospitalization. Despite this, we found the CALL score to be a simple and effective tool for quickly classifying patient severity. There is a discrepancy in the literature regarding its usefulness and future studies should further evaluate its validity [22,44].

One of the factors that likely contributed to a lack of significant results in our study population is that many patients with severe COVID-19 were not suitable candidates for invasive mechanical ventilation or ICU admission.

With regards to the prothrombotic risk scales, it is important to note that statistical significance was only observed in relation to a higher risk of mortality when the Caprini scale was used. Significance was not observed when using the Padua or PRETEMED scales. This may be because the Caprini scale places significant emphasis on variables such as age, body mass index, and other comorbidities [45], which are already known to be associated with mortality.

Our study incorporated the IMPROVE hemorrhagic risk score, which we believe to be a strength of our research. The IMPROVE score allowed us to quickly and easily identify patients who were at a higher risk of bleeding, which enabled us to be more cautious when increasing the dose of LMWH in certain cases. Based on our results, we believe the IMPROVE score to be a valid tool for calculating the risk of bleeding in patients with COVID-19 and argue that it accurately reflects the key factors related to COVID-19-associated coagulopathy [46].

Lastly, in regards to the other treatments that were analyzed to eliminate any confounding biases, we found only positive results with tocilizumab. This finding is consistent with some existing literature on the effectiveness of tocilizumab in patients with COVID-19 [47,48].

In relation to the type of corticosteroid therapy used, there are conflicting findings in the literature. Some clinical trials have found no differences in mortality, while others have found that methylprednisolone is associated with lower mortality, despite an increased risk of hyperglycemia associated with its use [49,50]. As this was not a primary focus of our study, we cannot reach a definitive conclusion about the effects of different corticosteroids, although we personally believe that the use of most corticosteroids results in similar outcomes in patients.

Both remdesivir and anakinra were not widely used in our center during the study period. Remdesivir use was limited by its low availability and restrictive use criteria, and anakinra was only used in critically ill patients with low levels of IL-6. Our study found that the use of ruxolitinib did not appear to have any impact on patient outcomes. There are currently no convincing results in the literature on the effectiveness of ruxolitinib [51]. Overall, we believe that it is not possible to draw any conclusions about the effectiveness of treatments other than tocilizumab due to the low number of indications, inconsistent results, and lack of efficacy for those other treatments.

What are the clinical implications of our results? The American Society of Hematology recommends using a prophylactic dose over an intermediate or therapeutic dose for patients with COVID-19-related critical illnesses or acute illnesses without confirmed or suspected thromboembolic disease [20]. Meanwhile, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines suggest considering a therapeutic dose of LMWH for adults with COVID-19 who require oxygen and who have a low bleeding risk [52]. As a result, the recommendations in the guidelines for dosing LMWH are not consistent.

We concur with these guidelines that early administration of therapeutic heparin in selected cases can affect underlying pathophysiological mechanisms and reduce macrothrombosis and microthrombosis. We also agree that intermediate doses do not appear to be beneficial in this context. Without obtaining the potential advantages of a higher dose, there may be an increased risk of bleeding, although this could not be established in our study. Furthermore, the concept of an intermediate dose can sometimes lead to confusion [53,54].

Given the positive results of our study regarding the effectiveness of the IMPROVE score in identifying patients at lower risk of bleeding, we suggest that it should be considered as a reliable option in guidelines. By using this score, it will be possible to more accurately identify the group of patients who would benefit most from dose adjustment.

Our study has several strengths, such as the similarity of our study population to that of other known registries in Spain (such as SEMI-COVID-19), especially in terms of age

and comorbidities, which thus increases the external validity of our research. Additionally, our study was carried out with a consistent protocol agreed upon by one center, and the study population had a greater reduction in terms of confounding factors such as other treatments applied and demographic, radiological, and analytical factors. Additionally, the risk scales used and the inclusion of the IMPROVE hemorrhagic risk score strengthened the results obtained. However, our study also has several limitations that should be taken into account.

One of the limitations of our study is its retrospective nature, which could introduce information and classification biases and which we have attempted to minimize through the use of multiple scales and variables. The fact that it was conducted at a single center could be seen as a limitation or as a strength, although the same protocol was applied to all patients and was interpreted in agreement with the responsible doctors at that time. Some treatments currently in use, such as monoclonal antibodies, were not included in the study, although other treatments such as corticosteroids, remdesivir, and tocilizumab were present. IL-6 levels were not collected for all patients, which could impact the results obtained for tocilizumab. Due to the limited availability of diagnostic tests during the COVID-19 pandemic, it is difficult to draw definitive conclusions about the incidence of VTE or DVT in patients with active SARS-CoV-2 infection. Specifically, the use of ultrasound for DVT diagnosis was hindered by the lack of portable sonographers and the decision not to transfer patients to the Radiology Unit for ultrasound scans in order to minimize exposure to COVID-19. We also did not have a specific screening protocol for this situation (the two cases of DVT were diagnosed after the patients had received negative PCR test results). We suggest that, with proper protective measures in place, the use of portable bedside ultrasound machines should be increased for diagnosing DVT in patients suspected of having COVID-19. This would enable earlier diagnosis and treatment.

It is important to note that the individuals in our study were not vaccinated against the virus, and we did not evaluate the different variants of the virus. As a result, it might be hard to compare our study's findings to the clinical situation today. This is because, due to increased vaccination and the emergence of less severe strains of the virus, a higher proportion of cases are currently presenting with mild or no symptoms.

In any case, our study is still particularly relevant for unvaccinated immunocompromised individuals or those without adequate levels of SARS-CoV-2 antibodies. It suggests that, even in vaccinated patients, when a prothrombotic state with high inflammation is present, increasing the dose of LMWH in line with our study's findings may be beneficial.

It is important to note that our study only involved the use of enoxaparin; therefore, it is uncertain whether the results can be extended to other LMWH treatments.

## 5. Conclusions

In adult patients hospitalized with SARS-CoV-2 pneumonia who present with a prothrombotic phenotype, which includes, in addition to elevated D-dimer levels, a severe proinflammatory state, therapeutic doses of enoxaparin should be considered, especially if the risk of bleeding is low according to the IMPROVE bleeding risk score.

**Author Contributions:** J.M.-D. designed the analysis, collected the data, contributed analysis tools, performed the analysis, and wrote the paper. C.L.-C. collected the data and helped in the main analysis. P.R.M. and A.M.-D. mainly helped in the conception of the design of the analysis and supervised the redaction of the paper. E.M.M.C. contributed with the conception of the protocol and helped in study design. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of "Comité de Ética de la Investigación de Cádiz" (protocol code 90.21, 25 May 2021).

**Informed Consent Statement:** The obtaining of informed consent or a patient information sheet has been waived by the Ethics Committee because the observational research has significant social value, its execution would not be feasible or viable without such a waiver, given the high percentage of deceased patients and the long study period, and it entails no risks for the participants.

**Data Availability Statement:** Data supporting reported results can be shared under request at [juanmorainternista@gmail.com](mailto:juanmorainternista@gmail.com).

**Acknowledgments:** The authors would like to thank the entire team at our hospital that was involved during the pandemic, as well as those in charge of preparing the hospital anticoagulation protocol for in-hospital COVID-19 cases (special mention goes to Salvador Felipe Alcaraz Garcia and Rosa Campos Álvarez).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

### Abbreviations

ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
CALL score	comorbidity, age, lymphocyte, and lactate dehydrogenase score
CKD-EPI-09	Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation (2009)
CT	Computed tomography
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DPP-4	Dipeptidyl-peptidase 4
DVT	Deep vein thrombosis
ICU	Intensive care unit
IL-6	Interleukin 6
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
LMWH	Low molecular weight heparin
OSAHS	Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome
PCR	Polymerase chain reaction
PPS	Padua prediction score
RALE score	Radiographic Assessment of Lung Edema score
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Relationship between peripheral oxygen saturation and fractional inspired oxygen
VTE	Venous thromboembolism

### References

- Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **2020**, *323*, 1061–1069. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Asakura, H.; Ogawa, H. COVID-19-Associated Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Int. J. Hematol.* **2021**, *113*, 45–57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Cunningham, R.M.; Johnson Moore, K.L.; Moore, J.S. Coagulopathy during COVID-19 Infection: A Brief Review. *Clin. Exp. Med.* **2022**, *1–12*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Cao, M.; Qiao, M.; Sohail, M.; Zhang, X. Non-Anticoagulant Heparin Derivatives for COVID-19 Treatment. *Int. J. Biol. Macromol.* **2023**, *226*, 974–981. [[CrossRef](#)]
- Abo Elmaaty, A.; Eldehna, W.M.; Khattab, M.; Kutkat, O.; Alnajjar, R.; El-Taweel, A.N.; Al-Rashood, S.T.; Abourehab, M.A.S.; Binjubair, F.A.; Saleh, M.A.; et al. Anticoagulants as Potential SARS-CoV-2 M(pro) Inhibitors for COVID-19 Patients: In Vitro, Molecular Docking, Molecular Dynamics, DFT, and SAR Studies. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 12235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kim, S.Y.; Jin, W.; Sood, A.; Montgomery, D.W.; Grant, O.C.; Fuster, M.M.; Fu, L.; Dordick, J.S.; Woods, R.J.; Zhang, F.; et al. Characterization of Heparin and Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Glycoprotein Binding Interactions. *Antivir. Res.* **2020**, *181*, 104873. [[CrossRef](#)]
- Clausen, T.M.; Sandoval, D.R.; Spliid, C.B.; Pihl, J.; Perrett, H.R.; Painter, C.D.; Narayanan, A.; Majowicz, S.A.; Kwong, E.M.; McVicar, R.N.; et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell* **2020**, *183*, 1043–1057.e15. [[CrossRef](#)]
- Tang, N.; Bai, H.; Chen, X.; Gong, J.; Li, D.; Sun, Z. Anticoagulant Treatment Is Associated with Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients with Coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1094–1099. [[CrossRef](#)]
- Kosanovic, D.; Yaroshetskiy, A.I.; Tsareva, N.A.; Merzhoeva, Z.M.; Trushenko, N.V.; Nekludova, G.V.; Schermuly, R.T.; Avdeev, S.N. Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment for COVID-19 Associated ARDS and Acute Cor Pulmonale. *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* **2021**, *104*, 108–110. [[CrossRef](#)]

10. Rentsch, C.T.; Beckman, J.A.; Tomlinson, L.; Gellad, W.F.; Alcorn, C.; Kidwai-Khan, F.; Skanderson, M.; Brittain, E.; King, J.T.J.; Ho, Y.-L.; et al. Early Initiation of Prophylactic Anticoagulation for Prevention of Coronavirus Disease 2019 Mortality in Patients Admitted to Hospital in the United States: Cohort Study. *BMJ* **2021**, *372*, n311. [\[CrossRef\]](#)
11. Di Castelnuovo, A.; Costanzo, S.; Antinori, A.; Berselli, N.; Blandi, L.; Bonaccio, M.; Cauda, R.; Guaraldi, G.; Menicanti, L.; Mennuni, M.; et al. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study. *Thromb. Haemost.* **2021**, *121*, 1054–1065. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Muñoz-Rivas, N.; Aibar, J.; Gabara-Xancó, C.; Trueba-Vicente, A.; Urbelz-Pérez, A.; Gómez-Del Olmo, V.; Demelo-Rodríguez, P.; Rivera-Gallego, A.; Bosch-Nicolau, P.; Perez-Pinar, M.; et al. Efficacy and Safety of Tinzaparin in Prophylactic, Intermediate and Therapeutic Doses in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: The PROTHROMCOVID Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5632. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Lopes, R.D.; Furtado, R.H.; Macedo, A.V.S.; Bronhara, B.; Damiani, L.P.; Barbosa, L.M.; de Aveiro Morata, J.; Ramacciotti, E.; de Aquino Martins, P.; de Oliveira, A.L.; 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. *Lancet* **2021**, *397*, 2253–2263. [\[CrossRef\]](#)
14. Perepu, U.S.; Chambers, L.; Wahab, A.; Ten Eyck, P.; Wu, C.; Dayal, S.; Sutantewagul, G.; Bailey, S.R.; Rosenstein, L.J.; Lentz, S.R. Standard Prophylactic versus Intermediate Dose Enoxaparin in Adults with Severe COVID-19: A Multi-Center, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *J. Thromb. Haemost.* **2021**, *19*, 2225–2234. [\[CrossRef\]](#)
15. Sadeghipour, P.; Talasaz, A.H.; Rashidi, F.; Sharif-Kashani, B.; Beigmohammadi, M.T.; Farrokhpour, M.; Sezavar, S.H.; Payandemehr, P.; Dabbagh, A.; Moghadam, K.G.; 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. *JAMA* **2021**, *325*, 1620–1630. [\[CrossRef\]](#)
16. Lemos, A.C.B.; do Espírito Santo, D.A.; Salvetti, M.C.; Gilio, R.N.; Agra, L.B.; Pazin-Filho, A.; Miranda, C.H. Therapeutic versus Prophylactic Anticoagulation for Severe COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial (HESACOVID). *Thromb. Res.* **2020**, *196*, 359–366. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Lawler, P.R.; Goligher, E.C.; Berger, J.S.; Neal, M.D.; McVerry, B.J.; Nicolau, J.C.; Gong, M.N.; Carrier, M.; Rosenson, R.S.; Reynolds, H.R.; et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 790–802. [\[CrossRef\]](#)
18. Sholzberg, M.; Tang, G.H.; Rahhal, H.; AlHamzah, M.; Kreuziger, L.B.; Áinle, F.N.; Alomran, F.; Alayed, K.; Alsheef, M.; AlSumait, F.; et al. Effectiveness of Therapeutic Heparin versus Prophylactic Heparin on Death, Mechanical Ventilation, or Intensive Care Unit Admission in Moderately Ill Patients with COVID-19 Admitted to Hospital: RAPID Randomised Clinical Trial. *BMJ* **2021**, *375*, n2400. [\[CrossRef\]](#)
19. Spyropoulos, A.C.; Goldin, M.; Giannis, D.; Diab, W.; Wang, J.; Khanijo, S.; Mignatti, A.; Gianos, E.; Cohen, M.; Sharifova, G.; et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-Risk Hospitalized Patients with COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* **2021**, *181*, 1612–1620. [\[CrossRef\]](#)
20. Cuker, A.; Tseng, E.K.; Nieuwlaet, R.; Angchaisuksiri, P.; Blair, C.; Dane, K.; Davila, J.; DeSancho, M.T.; Diuguid, D.; Griffin, D.O.; et al. American Society of Hematology 2021 Guidelines on the Use of Anticoagulation for Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19. *Blood Adv.* **2021**, *5*, 872–888. [\[CrossRef\]](#)
21. Garofalo, E.; Cammarota, G.; Neri, G.; Macheda, S.; Biamonte, E.; Pasqua, P.; Guzzo, M.L.; Longhini, F.; Bruni, A. Bivalirudin vs. Enoxaparin in Intubated COVID-19 Patients: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5992. [\[CrossRef\]](#)
22. Grifoni, E.; Valoriani, A.; Cei, F.; Vannucchi, V.; Moroni, F.; Pelagatti, L.; Tarquini, R.; Landini, G.; Masotti, L. The CALL Score for Predicting Outcomes in Patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *72*, 182–183. [\[CrossRef\]](#)
23. Iba, T.; Levy, J.H.; Connors, J.M.; Warkentin, T.E.; Thachil, J.; Levi, M. The Unique Characteristics of COVID-19 Coagulopathy. *Crit. Care* **2020**, *24*, 360. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Caprini, J.A.; Arcelus, J.I.; Hasty, J.H.; Tamhane, A.C.; Fabrega, F. Clinical Assessment of Venous Thromboembolic Risk in Surgical Patients. *Semin. Thromb. Hemost.* **1991**, *17* (Suppl. S3), 304–312. [\[PubMed\]](#)
25. Cronin, M.; Dengler, N.; Krauss, E.S.; Segal, A.; Wei, N.; Daly, M.; Mota, F.; Caprini, J.A. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* **2019**, *25*, 1076029619838052. [\[CrossRef\]](#)
26. Tsaplin, S.; Schastlivtsev, I.; Zhuravlev, S.; Barinov, V.; Lobastov, K.; Caprini, J.A. The Original and Modified Caprini Score Equally Predicts Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* **2021**, *9*, 1371–1381.e4. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Barbar, S.; Noventa, F.; Rossetto, V.; Ferrari, A.; Brandolin, B.; Perlati, M.; De Bon, E.; Tormene, D.; Pagnan, A.; Prandoni, P. A Risk Assessment Model for the Identification of Hospitalized Medical Patients at Risk for Venous Thromboembolism: The Padua Prediction Score. *J. Thromb. Haemost.* **2010**, *8*, 2450–2457. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Zeng, D.X.; Xu, J.L.; Mao, Q.X.; Liu, R.; Zhang, W.Y.; Qian, H.Y.; Xu, L. Association of Padua Prediction Score with In-Hospital Prognosis in COVID-19 Patients. *QJM* **2020**, *113*, 789–793. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Medrano Ortega, F.; Navarro Puerto, A.; Vidal Serrano, S.; Alonso Ortiz del Río, C.; Gutiérrez Tous, R.; Marín León, I. *Guía PRETEMED 2007 Sobre Prevención de Enfermedad Tromboembólica Venosa En Patología Médica*; Sademi: Córdoba, Argentina, 2007.

30. Rosenberg, D.; Eichorn, A.; Alarcon, M.; McCullagh, L.; McGinn, T.; Spyropoulos, A.C. External Validation of the Risk Assessment Model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for Medical Patients in a Tertiary Health System. *J. Am. Heart Assoc.* **2014**, *3*, e001152. [\[CrossRef\]](#)
31. Helmy, M.A.; Milad, L.M.; Hasanin, A.; Elsayed, E.A.; Kamel, O.Y.; Mostafa, M.; Fathy, S.; Elsayad, M. Bleeding and Thrombotic Complications in Patients with Severe COVID-19: A Prospective Observational Study. *Health Sci. Rep.* **2022**, *5*, e736. [\[CrossRef\]](#)
32. Wang, L.; Zhao, L.; Li, F.; Liu, J.; Zhang, L.; Li, Q.; Gu, J.; Liang, S.; Zhao, Q.; Liu, J.; et al. Risk Assessment of Venous Thromboembolism and Bleeding in COVID-19 Patients. *Clin. Respir. J.* **2022**, *16*, 182–189. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Zimatore, C.; Pisani, L.; Lippolis, V.; Warren, M.A.; Calfee, C.S.; Ware, L.B.; Algera, A.G.; Smit, M.R.; Grasso, S.; Schultz, M.J. Accuracy of the Radiographic Assessment of Lung Edema Score for the Diagnosis of ARDS. *Front. Physiol.* **2021**, *12*, 672823. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Schulman, S.; Angerås, U.; Bergqvist, D.; Eriksson, B.; Lassen, M.R.; Fisher, W. Definition of Major Bleeding in Clinical Investigations of Antithrombotic Medicinal Products in Surgical Patients. *J. Thromb. Haemost.* **2010**, *8*, 202–204. [\[CrossRef\]](#)
35. Horby, P.; Lim, W.S.; Emberson, J.R.; Mafham, M.; Bell, J.L.; Linsell, L.; Staplin, N.; Brightling, C.; Ustianowski, A.; Elmahi, E.; et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 693–704. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Casas-Rojo, J.M.; Antón-Santos, J.M.; Millán-Núñez-Cortés, J.; Lumberas-Bermejo, C.; Ramos-Rincón, J.M.; Roy-Vallejo, E.; Artero-Mora, A.; Arnalich-Fernández, F.; García-Bruñén, J.M.; Vargas-Núñez, J.A.; et al. Clinical Characteristics of Patients Hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev. Clin. Esp.* **2020**, *220*, 480–494. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Vardavas, C.I.; Mathioudakis, A.G.; Nikitara, K.; Stamatelopoulos, K.; Georgiopoulos, G.; Phalkey, R.; Leonardi-Bee, J.; Fernandez, E.; Carnicer-Pont, D.; Vestbo, J.; et al. Prognostic Factors for Mortality, Intensive Care Unit and Hospital Admission Due to SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies in Europe. *Eur. Respir. Rev. Off. J. Eur. Respir. Soc.* **2022**, *31*, 220098. [\[CrossRef\]](#)
38. Uruma, Y.; Manabe, T.; Fujikura, Y.; Iikura, M.; Hojo, M.; Kudo, K. Effect of Asthma, COPD, and ACO on COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0276774. [\[CrossRef\]](#)
39. Rosero, P.A.; Realpe, J.S.; Farinango, C.D.; Restrepo, D.S.; Salazar-Cabrera, R.; Lopez, D.M. Risk Factors for COVID-19: A Systematic Mapping Study. *Stud. Health Technol. Inform.* **2022**, *299*, 63–74. [\[CrossRef\]](#)
40. Sayad, B.; Rahimi, Z. Blood Coagulation Parameters in Patients with Severe COVID-19 from Kermanshah Province, Islamic Republic of Iran. *East. Mediterr. Health J.* **2020**, *26*, 999–1004. [\[CrossRef\]](#)
41. Tekle, E.; Gelaw, Y.; Dagnew, M.; Negash, M.; Kassa, E.; Bizuneh, S.; Wudineh, D.; Asrie, F. Risk Stratification and Prognostic Value of Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time among COVID-19 Patients. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0272216. [\[CrossRef\]](#)
42. Duc, V.T.; Thuy, T.T.M.; Nam, N.H.; Tram, H.T.B.; Thao, T.T.P.; Doan, L.T.; Hy, L.N.G.; Quynh, L.N.D.; Hong Duc, N.; Thang, L.M.; et al. Correlation of Chest X-ray Scores in SARS-CoV-2 Patients with the Clinical Severity Classification and the Quick COVID-19 Severity Index. *Cureus* **2022**, *14*, e24864. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. López Arévalo, R.J. Uso Del “Score RALE Modificado” En Radiografía Simple de Tórax (AP) Como Medio Predictor En Pacientes COVID-19 Críticos. Octubre 2020–Marzo 2021, Universidad Nacional de San Martín (Doctoral Thesis). Fondo Editorial. 2021. Available online: <https://repositorio.unsm.edu.pe/handle/11458/4232> (accessed on 24 January 2023).
44. Erturk Sengel, B.; Tukenmez Tigen, E.; Ilgin, C.; Basari, T.; Bedir, M.; Odabasi, Z.; Korten, V. Application of CALL Score for Prediction of Progression Risk in Patients with COVID-19 at University Hospital in Turkey. *Int. J. Clin. Pract.* **2021**, *75*, e14642. [\[CrossRef\]](#)
45. Golemi, I.; Adum, J.P.S.; Tafur, A.; Caprini, J. Venous Thromboembolism Prophylaxis Using the Caprini Score. *Dis. Mon.* **2019**, *65*, 249–298. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Rosenberg, D.J.; Press, A.; Fishbein, J.; Lesser, M.; McCullagh, L.; McGinn, T.; Spyropoulos, A.C. External Validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in Medical Patients. *Thromb. Haemost.* **2016**, *116*, 530–536. [\[CrossRef\]](#)
47. Remap-Cap Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1491–1502. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Godolphin, P.J.; Fisher, D.J.; Berry, L.R.; Derde, L.P.G.; Diaz, J.V.; Gordon, A.C.; Lorenzi, E.; Marshall, J.C.; Murthy, S.; Shankar-Hari, M.; et al. Association between Tocilizumab, Sarilumab and All-Cause Mortality at 28 Days in Hospitalised Patients with COVID-19: A Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0270668. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
49. Corral-Gudino, L.; Cusacovich, I.; Martín-González, J.I.; Muela-Moliner, A.; Abadía-Otero, J.; González-Fuentes, R.; Ruiz-de-Temiño, Á.; Tapia-Moral, E.; Cuadrado-Medina, F.; Martín-Asenjo, M.; et al. Effect of Intravenous Pulses of Methylprednisolone 250 Mg versus Dexamethasone 6 Mg in Hospitalised Adults with Severe COVID-19 Pneumonia: An Open-Label Randomised Trial. *Eur. J. Clin. Investig.* **2022**, *53*, e13881. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Russo, A.; Davoli, C.; Borrazzo, C.; Olivadese, V.; Ceccarelli, G.; Fusco, P.; Lazzaro, A.; Lionello, R.; Ricchio, M.; Serapide, F.; et al. Clinical Characteristics and Outcome of Hospitalized COVID-19 Patients Treated with Standard Dose of Dexamethasone or High Dose of Methylprednisolone. *Biomedicines* **2022**, *10*, 1548. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
51. Rein, L.; Calero, K.; Shah, R.; Ojelo, C.; Hudock, K.M.; Lodhi, S.; Sadaka, F.; Bellam, S.; Palma, C.; Hager, D.N.; et al. Randomized Phase 3 Trial of Ruxolitinib for COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit. Care Med.* **2022**, *50*, 1701–1713. [\[CrossRef\]](#)

52. NICE. *COVID-19 Rapid Guideline: Managing COVID-19*; NICE: London, UK, 2022.
53. Moores, L.K.; Tritschler, T.; Brosnahan, S.; Carrier, M.; Collen, J.F.; Doerschug, K.; Holley, A.B.; Iaccarino, J.; Jimenez, D.; LeGal, G.; et al. Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: A Brief Update to the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* **2022**, *162*, 213–225. [[CrossRef](#)]
54. Schulman, S.; Sholzberg, M.; Spyropoulos, A.C.; Zarychanski, R.; Resnick, H.E.; Bradbury, C.A.; Broxmeyer, L.; Connors, J.M.; Falanga, A.; Iba, T.; et al. ISTH Guidelines for Antithrombotic Treatment in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2022**, *20*, 2214–2225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

### 3. Proyecto de investigación

JOSE MARIA GONZALEZ MOLINILLO, Director de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Cádiz de la Universidad de Cádiz

INFORMA

Que de acuerdo con los datos que constan en el expediente del interesado **D. JUAN MORA DELGADO**, con NIF nº **53584772Q**, tiene aprobado plan de investigación por la Comisión Académica del Programa de Doctorado **Ciencias de la Salud** desde el 22-07-2021, habiendo actualizado la correspondiente memoria conforme se especifica a continuación:

<b>Referencia</b>	PIN00187141
<b>Fecha de presentación</b>	25-05-2021
<b>Título propuesto</b>	Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS- CoV-2
<b>Avalado por</b>	Tutor: D. ALFREDO MICHAN DOÑA Director: D. ALFREDO MICHAN DOÑA
<b>Resolución</b>	<b>Evaluación positiva</b> (emitida por la Comisión Académica con fecha 22-07-2021) <i>Consta una actualización de esta memoria del plan de investigación de fecha posterior.</i>

<b>Referencia</b>	PIN00193582
<b>Fecha de presentación</b>	28-09-2021
<b>Título propuesto</b>	Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS- CoV-2
<b>Avalado por</b>	Tutor: D. ALFREDO MICHAN DOÑA Codirectores: D. ALFREDO MICHAN DOÑA; D <sup>a</sup> . PATRICIA RUBIO MARIN
<b>Resolución</b>	<b>Evaluación positiva</b> (emitida por la Comisión Académica con fecha 30-11-2021) <i>Esta memoria del plan de investigación es la más reciente aprobada por la Comisión Académica.</i>

Lo que se hace constar en Cádiz, a 29 de octubre de 2023.

El Director de la Escuela de Doctorado  
de la Universidad de Cádiz



Fdo.: José María González Molinillo

<b>PLAN DE INVESTIGACIÓN DE TESIS DOCTORAL</b> R.D. 99/2011
--

<b>A. MEMORIA DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN DE TESIS DOCTORAL</b>
---

Apellidos: Mora Delgado    Nombre: Juan

DNI: 53584772-Q / Programa de doctorado: Ciencias de la Salud / Escuela de Doctorado: Medicina

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

Director/es: Alfredo Michán Doña y Patricia Rubio Marín

Tutor/es: Alfredo Michán Doña

## 1.- Resumen

**OBJETIVOS:** evaluar los efectos de la adaptación de la posología de la heparina de bajo peso molecular (HBPM), según la situación protrombótica, sobre la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y los eventos tromboembólicos y hemorrágicos, en los pacientes ingresados con neumonía por SARS-CoV-2 en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

**DISEÑO:** estudio de cohortes, retrospectivo, observacional y analítico.

**SUJETOS DE ESTUDIO:** pacientes ingresados con neumonía por SARS-CoV-2 en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera desde el 01/01/2020 al 31/12/2021.

**METODOLOGÍA:** análisis de variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular, hemograma, bioquímica básica y coagulación al ingreso y previo al alta, además de valor cénit de dímero D, PCR, PCT y nivel valle de linfocitos, extensión de la neumonía mediante radiografía de tórax (escala RALE), eventos tromboembólicos y hemorrágicos clasificados según gravedad. Cálculo de índices relacionados con coagulopatía inducida por sepsis y el riesgo protrombótico (Sepsis-Induced Coagulopathy Score, escala PRETEMED, escala de Padua y escala de Caprini) y hemorragia (IMPROVE Bleeding Risk Assessment Score). Obtención de la posología de INHIXA (biosimilar de enoxaparina utilizada en nuestro centro durante este período) a dosis profilácticas, intermedias o terapéuticas en cada paciente. Se realizarán tablas de contingencia analizando medidas de frecuencia y medidas de asociación o efecto. Se elaborará contraste de hipótesis y prueba Ji de Mantel y Haenszel, y finalmente análisis multivariante.

**RESULTADOS ESPERADOS:** la adaptación de la posología de la heparina de bajo peso molecular, según la situación protrombótica del paciente hospitalizado con neumonía por SARS-CoV-2, disminuye la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, así como condiciona una reducción de los eventos tromboembólicos con una tasa asumible de eventos hemorrágicos.

## 1.- Abstract

**OBJECTIVES:** to evaluate the effects of adapting the low molecular weight heparin (LMWH) dosage, according to the prothrombotic situation, on the mortality, the need for invasive mechanical ventilation, and the thromboembolic and hemorrhagic events, in patients admitted with SARS-CoV-2 pneumonia at the Jerez de la Frontera University Hospital.

**DESIGN:** cohort study, retrospective, observational and analytical study.

**STUDY SUBJECTS:** patients admitted with SARS-CoV-2 pneumonia at the Jerez de la Frontera University Hospital from 01/01/2020 to 31/12/2021.

**METHODOLOGY:** analysis of demographic variables, cardiovascular risk factors, hemogram, basic biochemistry and coagulation on admission and prior to discharge, in addition to the zenith value of D-dimer, CRP, PCT and lymphocyte trough level, extent of pneumonia by chest radiography (scale RALE), thromboembolic and hemorrhagic events classified according to severity. Calculation of indices related to sepsis-induced coagulopathy and prothrombotic risk (Sepsis-Induced Coagulopathy Score, PRETEMED scale, Padua scale and Caprini scale) and hemorrhage (IMPROVE Bleeding Risk Assessment Score). Obtaining the INHIXA dosage (enoxaparin biosimilar used in our center during this period) at prophylactic, intermediate or therapeutic doses in each patient. Contingency tables will be made analyzing frequency measures and measures of association or effect. Hypothesis contrast and the Mantel and Haenszel Chi test will be developed, and finally multivariate analysis.

**EXPECTED RESULTS:** the adaptation of the low molecular weight heparin (LMWH) dosage, according to the prothrombotic situation in patients admitted with SARS-CoV-2 pneumonia, reduces the mortality and the need for invasive mechanical ventilation, as well as leads a reduction in thromboembolic events with an acceptable rate of hemorrhagic events.

Doctorando: Juan Mora Delgado

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

**2.- Antecedentes y estado actual del tema**

La nueva afectación humana por un coronavirus, la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), es causada por germen denominado coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (en inglés, SARS-CoV-2). La COVID-19 surgió en Wuhan, China y se extendió rápidamente por todo el mundo.

Los efectos pulmonares son típicos, pero debido a la alta inflamación, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular difusa, la COVID-19 puede predisponer a los pacientes a sufrir tromboembolismos arteriales y venosos.

Las observaciones clínicas y de laboratorio confirman que la coagulopatía es un fenómeno común en la COVID-19. Un elevado porcentaje de pacientes infectados con SARS-CoV-2, sin otros factores procoagulantes, sufrieron varios eventos trombóticos, tales como trombosis microvascular, tromboembolismo venoso, embolia pulmonar y trombosis arterial aguda. Las complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales afectan al 16% de las personas hospitalizadas con COVID-19 y del 31% al 49% de las personas con COVID-19 en unidades de cuidados intensivos (UCI), siendo más del 90% de estos casos tromboembolismos venosos.

Se han propuesto la coagulopatía y la disfunción del endotelio vascular como complicaciones de la COVID-19. Los datos emergentes apoyan que los pacientes asintomáticos con COVID-19 también presentan mayor riesgo tromboembólico. La asociación entre el accidente cerebrovascular de grandes vasos y la COVID-19 en pacientes jóvenes asintomáticos precisa mayor investigación, pero existen cohortes retrospectivas en las que se describe una incidencia de accidente cerebrovascular entre las personas hospitalizadas con COVID-19 de aproximadamente el 5%.

Entre los parámetros de coagulación relacionados con la COVID-19, la alteración más común es la elevación del dímero D (hasta el 45% de los pacientes). Este aumento del nivel de dímero D se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. En comparación con los pacientes con niveles normales de este producto, los pacientes con una concentración 4 veces superior al valor normal mostraron aproximadamente 5 veces más probabilidades de enfermedad crítica. Los niveles elevados de dímero D en el momento del ingreso y durante la estancia hospitalaria también se asocian con la mortalidad. La concentración de dímero D al ingreso de los no supervivientes es significativamente más alta que la de los supervivientes. Otra alteración típica de los parámetros de coagulación en la COVID-19 es el aumento del fibrinógeno. El tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada suelen estar ligeramente prolongados, pero no se ha demostrado que estén relacionados con la gravedad de la

Doctorando: Juan Mora Delgado

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

enfermedad. La activación excesiva de la cascada de la coagulación parece relevante en el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), una de las complicaciones más típicas de la infección por COVID-19 y, por tanto, puede estar relacionada con la microtrombosis pulmonar.

Dado que la coagulopatía juega un papel esencial en la evolución y pronóstico de los pacientes, es necesario obtener evidencia sobre el manejo efectivo de las condiciones de hipercoagulabilidad en los pacientes con COVID-19.

El uso de heparina se justifica por múltiples efectos, más allá del puramente anticoagulante.

La disfunción de la barrera endotelial se manifiesta en los resultados clínicos más graves de COVID-19, incluido el SDRA. En condiciones fisiológicas normales, el glucocálix endotelial evita la fuga de proteínas de una manera dependiente de la carga y el tamaño. El sulfato de heparano (SH) es el GAG sulfatado más abundante en el glucocálix y es el principal contribuyente a su función de barrera dependiente de carga negativa. La heparanasa (HPS) es la única enzima de mamífero conocida capaz de degradar el SH. Por lo tanto, el aumento prolongado de la actividad de HPS compromete el glucocálix, lo que provoca una pérdida posterior de la función de barrera endotelial y la pérdida de vasos sanguíneos que contribuyen a las complicaciones pulmonares y renales, como se observa en el SDRA y las enfermedades renales proteinúricas. Por lo tanto, la pérdida de la función de barrera endotelial en la COVID-19, que conduce a edema pulmonar y proteinuria, puede ser en parte el resultado de una mayor degradación del glucocálix mediada por la HPS. En consecuencia, la inhibición de la actividad de la HPS puede beneficiar a los pacientes con COVID-19 con complicaciones causadas por una vasculatura con fugas, es decir, SDRA, proteinuria, al prevenir la disfunción del glucocálix. Es importante destacar que la heparina y los derivados químicos de la heparina han demostrado ser potentes inhibidores de la HPS. En conjunto, se plantea la hipótesis de que la inhibición del aumento de la actividad de HPS por la heparina podría ser uno de los principales mecanismos para reducir las manifestaciones clínicas graves de COVID-19.

La heparina posee múltiples propiedades antiinflamatorias y varios mecanismos subyacentes al efecto antiinflamatorio. El aumento de la actividad de HPS también está involucrado en el desarrollo de un glucocálix proinflamatorio. Las células expuestas a la HPS muestran una respuesta mejorada a los estímulos, como las citocinas proinflamatorias. Además, los fragmentos de HS desprendidos por HPS contribuyen al medio extracelular inflamatorio mediante la liberación de quimiocinas.

Doctorando: Juan Mora Delgado

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

La unión de la heparina a determinadas citocinas puede neutralizar su efecto biológico. En condiciones inflamatorias, la unión de quimiocinas y citocinas a los GAG de la superficie de las células endoteliales promueve la activación de leucocitos, es decir, la IL-8 unida a las células endoteliales media la quimiotaxis de los neutrófilos. Sin embargo, la heparina exógena y la HBPM interrumpen este proceso al competir con la HS de la superficie de las células endoteliales por la IL-8. Además de la neutralización de la función de quimiocinas y citocinas, también se ha demostrado que tanto la heparina como la HBPM inhiben la síntesis de citocinas, incluidas TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 e IL-8 mediante la inhibición de la señalización de NF- $\kappa$ B.

La heparina inhibe la activación del complemento. El sistema del complemento juega un papel importante en la defensa inmune innata y en la formación de respuestas inmunes adaptativas. La inhibición del complemento en modelos murinos de SARS-CoV y MERS-CoV se asoció con resultados favorables, lo que sugiere que lo mismo puede ser cierto para la COVID-19. La heparina interfiere con la activación del complemento en múltiples niveles, incluida la unión a C1q e inhibiendo la escisión de C2, C3 y C4. Por tanto, la heparina inhibe la activación de las tres vías del complemento en varios puntos.

Debido a los múltiples mecanismos inflamatorios y patogénicos dirigidos por la heparina, se justifica la realización de estudios clínicos que evalúen las dosis terapéuticas de estos compuestos en pacientes con COVID-19. Aunque una dosis profiláctica de HBPM se asocia con una actividad reducida de HPS en pacientes con COVID-19, con respecto a los otros posibles efectos no anticoagulantes, actualmente no hay datos disponibles sobre si la heparina en su dosis profiláctica o terapéutica habitual es eficaz, así como para prevenir la entrada de virus, neutralizar citocinas, histonas e interferir con el tráfico de leucocitos. De hecho, la dosis óptima de heparina es incierta actualmente en pacientes con COVID-19. Los estudios sugieren una alta tasa de complicaciones tromboembólicas entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, particularmente en pacientes ingresados en la UCI, a menudo a pesar de la anticoagulación con dosis profiláctica. Esto ha llevado a algunos expertos a recomendar una tromboprofilaxis de mayor intensidad con dosis intermedias o incluso terapéuticas de HBPM en pacientes críticos con COVID-19.

El equilibrio entre los riesgos de trombosis y los posibles efectos beneficiosos no coagulantes de una dosis más alta de HBPM, por una parte y los riesgos de hemorragia, por otra, sugieren la necesidad de estudios adicionales.

Doctorando: Juan Mora Delgado

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

### 3.- Hipótesis y Objetivos

**Hipótesis:** la adaptación de la posología de la heparina de bajo peso molecular (HBPM), según la situación protrombótica del paciente hospitalizado con neumonía por SARS-CoV-2, disminuye la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, así como condiciona la reducción de los eventos tromboembólicos con una tasa asumible de eventos hemorrágicos.

**Objetivos:** evaluar los efectos de la adaptación de la posología de la heparina de bajo peso molecular, según la situación protrombótica, sobre la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y los eventos tromboembólicos y hemorrágicos, en los pacientes ingresados con neumonía por SARS-CoV-2 en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Evaluar la adecuación de varias escalas de riesgo trombótico y hemorrágico en el contexto de la COVID-19.

### 4.- Metodología

#### 1. Población, área de referencia y muestra

- **Tipo de estudio:** estudio de cohortes, retrospectivo, observacional y analítico
- **Centros participantes:** Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.
- **Selección de la muestra:** pacientes ingresados con neumonía por SARS-CoV-2, confirmados mediante PCR o test de antígeno, desde el 01/01/2020 al 31/12/2021.
- **Ámbito de registro:** población atendida en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

Para el cálculo del tamaño muestral, se realizará un estudio piloto con unos 200 pacientes. En cualquier caso, sobre nuestra población (N aproximada de 2000) y según la escasa literatura disponible junto a nuestra experiencia clínica, estableciendo un nivel de confianza o seguridad ( $1-\alpha$ ) del 95%, precisión (d) del 3%, proporción ( $p=0,5$ ) y ajustado a pérdidas de un 15%, obtenemos una muestra ajustada a pérdidas de 819 pacientes.

#### 2. Pacientes:

Se clasificarán los pacientes según hayan sido expuestos a dosis profilácticas de INHIXA (biosimilar de enoxaparina utilizado en nuestro centro durante este período) frente a dosis intermedias y terapéuticas.

Doctorando: Juan Mora Delgado

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

**Criterios de inclusión:** pacientes de edad mayor o igual a 18 años, con PCR o test de antígeno positivo para SARS-CoV-2 y neumonía evidenciada mediante radiografía o TC de tórax, ingresados en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

**Criterios de exclusión:** pacientes con anticoagulación terapéutica ambulatoria crónica, ausencia de análisis que permitan la recogida adecuada de las variables de estudio, pacientes con juicio clínico al alta de infección con elevada sospecha de COVID-19 sin confirmación microbiológica mediante PCR o test de antígeno o con antecedentes hereditarios de diátesis procoagulante.

### 3. Variables de estudio

#### Variables independientes:

- **Cualitativas:**

- **Demográficas:** sexo.
- **Hábitos tóxicos:** fumador, exfumador, hábito enólico.
- **Factores de riesgo cardiovascular:** hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, grado de obesidad.
- **Patología respiratoria:** asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea/hipopnea del sueño.
- **Otras patologías:** enfermedad renal crónica, estadio de enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune con repercusión sistémica, cardiopatía isquémica, neoplasia pulmonar, neoplasia hematológica, neoplasia de mama, neoplasia ovárica, neoplasia de otro tipo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad inflamatoria intestinal, hiperhomocistinemia, parálisis de miembros inferiores, trombosis venosa superficial previa, síndrome nefrótico, trombofilia, trombosis venosa profunda previa, demencia, delirium en último ingreso, clase funcional III-IV NYHA/MRC, no cuidador/diferente a cónyuge, 4 o más hospitalizaciones en los últimos 12 meses.
- **Tratamiento previo:**
  - Antiagregación: antiagregación única (aspirina, clopidogrel o ticagrelor). Doble antiagregación (aspirina/clopidogrel, aspirina/prasugrel, aspirina/ticagrelor).
  - Tratamiento quimioterápico activo, inhibidores de aromatasa, tamoxifeno y raloxifeno.
  - Antipsicóticos, antidepresivos, terapia hormonal sustitutiva, tratamiento biológico activo.
  - Estatinas de baja, media y alta intensidad, IECAS, iDPP4.
- **Al ingreso:** patrón radiológico definido mediante el score RALE modificado.



Doctorando: Juan Mora Delgado

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

○ **Durante el ingreso:**

- **Contexto del paciente:** embarazo/puerperio, traumatismo de miembro inferior sin cirugía, encamamiento superior a 4 días, úlcera gástrica o duodenal activa.
- **Técnicas:** catéter venoso central.
- **Medicación:** posología de heparina de bajo peso molecular (en nuestro caso INHIXA, biosimilar de enoxaparina, que fue la utilizada en nuestro centro durante el período del estudio) a dosis profiláctica, intermedia o terapéutica), cambio de dosis de heparina y en qué sentido, tratamientos concomitantes recibidos (dexametasona y metilprednisolona [bolos o dosis bajas], tocilizumab, anakinra, ruxolitinib, azitromicina e hidroxicloroquina).

• **Cuantitativas:**

○ **Al ingreso:** edad

- **Constantes:** Temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, saturación de oxígeno basal, relación entre saturación periférica de O<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub> (SpFi).
- **Escalas:** escala de Glasgow, SOFA, índice paquete/año.
- **Laboratorio:** análisis al ingreso y al alta, recogiendo los siguientes datos: hemograma (hemoglobina, VCM, hematocrito, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas), coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno, INR, dímero D), bioquímica (glucosa, creatinina, LDH, bilirrubina total, AST, ALT, sodio, potasio, PCR, procalcitonina, CK, troponina, ferritina). En los casos en que conste IL-1 e IL-6. Se recogerán asimismo el menor valor de linfocitos, tiempo de protrombina y tromboplastina, junto al máximo valor de dímero D, LDH, PCR, procalcitonina y ferritina durante todo el ingreso.
- **Escalas de riesgo trombótico y hemorrágico:** con varios datos de los descritos al ingreso, se calcularán las escalas "Sepsis-Induced Coagulopathy Score", "PRETEMED", escala de Padua, escala de Caprini e "IMPROVE Bleeding Risk Assessment Score".
- **Escalas de gravedad validadas:** CALL SCORE y escala de gravedad de la OMS.
- **Otras escalas:** PROFUND y Barthel.

**Variables dependientes:**

• **Cualitativas:**

Doctorando: Juan Mora Delgado

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

- **Eventos tromboembólicos:** trombosis venosa profunda (evidenciada mediante ecografía doppler), tromboembolismo pulmonar (evidenciado por AngioTC).
- **Eventos hemorrágicos:** hemorragia (estratificación de la gravedad según la escala de la ISTH en eventos mayores o menores).
- **Soporte:** necesidad de ventilación mecánica invasiva, necesidad de oxigenoterapia de alto flujo mediante cánulas nasales.
- **Desenlace** (alta hospitalaria o exitus).
- **Cuantitativas:**
  - **Durante el ingreso:** días de estancia, días con ventilación mecánica invasiva y días con oxigenoterapia con cánulas nasales de alto flujo, días de estancia en UCI.

#### 4. Obtención de los datos

Presentamos un estudio basado en la práctica clínica habitual realizada durante el periodo descrito, sin que los investigadores interfieran o hayan interferido en los hábitos de los profesionales implicados. Por tanto, no se realiza ninguna intervención directa ni indirecta que comporte ningún riesgo para el paciente.

Esta investigación se lleva a cabo de acuerdo con el *Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano*.

Se ha obviado la realización de un consentimiento informado o de una hoja de información al paciente porque la investigación observacional tiene un valor social importante, su realización no sería factible o viable sin dicha dispensa, dado el elevado porcentaje de pacientes fallecidos y el largo periodo de estudio, y que entraña nulos riesgos para los participantes.

Los investigadores se comprometen a realizar el estudio según lo establecido en el protocolo y preservarán la confidencialidad y seguridad de los datos asegurándose de que únicamente serán usados para el desarrollo del proyecto. Los investigadores se comprometen a realizar este estudio conforme a los principios éticos para las investigaciones médicas con seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (Fortaleza, 2013).

Los investigadores se comprometen a cumplir la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos); la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica; la Ley 41/2002 reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; los principios de las

Doctorando: Juan Mora Delgado

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos de las autoridades reglamentarias para la verificación de los documentos originales y la auditoría/inspección del estudio. Se garantiza la disociación y el anonimato de los datos. Aunque el NUHSA fue necesario en un primer paso para la identificación de los pacientes, desde el primer momento se le realizó al NUHSA una encriptación de doble vía e irreversible, paso realizado por Dr. José Escribano Serrano, médico familia de la UGC San Roque, que no participa en la presente investigación. Por lo que la base de datos definitiva se encuentra totalmente anonimizada.

**Constatamos el compromiso expreso del equipo investigador de preservar la confidencialidad sobre los datos clínicos a los que accede y no realizar ninguna actividad de reidentificación de los sujetos afectados.**

### **5. Plan de análisis estadístico**

En primer lugar se realizará análisis bivariante previo al análisis multivariante, de forma que se compararán las variables independientes respecto a los eventos tromboembólicos, eventos hemorrágicos, necesidad de soporte, desenlace, días de estancia, días con ventilación mecánica invasiva, días con oxigenoterapia con cánulas nasales de alto flujo y días de estancia en UCI.

Las variables cuantitativas de distribución normal y anormal se compararán mediante la prueba t de Student y la prueba U de Mann-Whitney, respectivamente. Las variables categóricas se compararán mediante la prueba de chi cuadrado. Los resultados se expresarán como media  $\pm$  desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o número (porcentaje), según corresponda. Se realizará análisis cluster así como pareamiento por puntuación de propensión.

Aquellas variables que hayan mostrado significación estadística en el análisis bivariante serán incluidas en un análisis de regresión logística, para determinar cuáles pueden ser variables confusoras y cuáles modificadoras de efecto. Al finalizar el análisis se podrán calcular los riesgos ajustados para cada variable independiente, habiendo valorado la existencia de interacción y de confusión.

Un valor de  $p < 0,05$  se considerará estadísticamente significativo. Los datos se analizaron con SPSS 22.0 para Windows (SPSS Inc).

### **6. Limitaciones**

Posibles errores de selección o sesgo de la información. Existe un protocolo definido de anticoagulación que se aplica a los pacientes, de manera que pueden inducirse sesgos de gravedad.

### **5.- Justificación de recursos disponibles**

Doctorando: Juan Mora Delgado

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

- Consulta médica con disponibilidad de mobiliario adecuado, ordenador para acceso a historia clínica electrónica.
- Impresora.
- Armario con la adecuada seguridad para almacenamiento de la información y material.
- Dispositivo de almacenaje de la información con posibilidad de realizar copia de seguridad con un disco externo dado que la información se guardará una vez introducida en formato electrónico. Además, dicho sistema de almacenamiento permitirá el transporte fácil de la información. Contraseña para todos los dispositivos de almacenaje implicados.
- Ordenador portátil para introducir los resultados del estudio en la base de datos. El resto de los ordenadores del hospital se encuentran en uso asistencial durante toda la jornada laboral.
- Programa informático SPSS 20 para análisis estadístico.

#### 6.- Planificación temporal de trabajo

	Enero -Mayo 2021	Mayo- Julio 2021	Agosto 2021- Febrero 2022	Marzo- Junio 2022	Junio- Diciem bre 2022	Enero 2023
Revisión Bibliográfica						
Planificación y elaboración del proyecto						
Procesamiento de los datos y análisis de la información						
Análisis de los resultados						
Documento final						
Presentación de Tesis						

#### 7.- Implicaciones éticas y/o de bioseguridad de la investigación propuesta.

Doctorando: Juan Mora Delgado

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

El estudio seguirá las premisas dictaminadas en la declaración de Helsinki. Se solicitará autorización para su realización al comité de ética e investigación clínica de la provincia de Cádiz.

#### 8.- Bibliografía.

- Arachchillage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1233–1234.
- Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6:260-261.
- Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:72-81.
- Bolzetta F, Maselli M, Formilan M et al. Prophylactic or therapeutic doses of heparins for COVID-19 infection? A retrospective study. *Aging Clin Exp Res.* 2020;16:1–5.
- Gavioli EM, Sikorska G, Man A et al. Current Perspectives of Anticoagulation in Patients With COVID-19. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76:146-150.
- Iba T, Di Nisio M, Levy JH. New criteria for sepsis-induced coagulopathy [SIC] following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open.* 2017;7:e017046.
- Levi M, Thachil J, Iba T. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:e438.
- Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis [SISET] *Blood Transfus.* 2020;18:167–169.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1995–2002.
- Moosavi M, Wooten M, Goodman A et al. Retrospective Analyses Associate Hemostasis Activation Biomarkers With Poor Outcomes in Patients With COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020. Ahead of print
- Rico-Mesa JS, Rosas D, Ahmadian-Tehrani A et al. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22:53.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847.
- Thachil J, Tang N, Gando S. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1023–1026.

**MEMORIA DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL**

15

Doctorando: Juan Mora Delgado

Título de la tesis: Posología de la heparina de bajo peso molecular según la situación protrombótica del paciente con neumonía por SARS-CoV-2

**B. INFORME DEL TUTOR Y DE LOS DIRECTORES  
DE LA TESIS**

**Informe razonado de valoración de cada uno de los apartados del plan de investigación**

Este proyecto de tesis analiza la eficacia de las diferentes posologías de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en función de la situación protrombótica de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 desde el inicio de la pandemia.

Sus primeros puntos fuertes son su actualidad y la relevancia de su **hipótesis y objetivos** dada la alta morbimortalidad de la Covid-19 por fenómenos tromboembólicos; así, se trata de una investigación muy necesaria para los clínicos y para los gestores sanitarios.

En este sentido, los **objetivos** propuestos son claros y la **metodología** empleada adecuada a los mismos, a pesar de la dificultad de establecer un tamaño muestral por los limitados conocimientos presentes del tema en estudio.

Además, la memoria consta de una **introducción** muy bien realizada con una **revisión bibliográfica** detallada y excelentemente sintetizada en los **antecedentes y estado de tema**.

Los **aspectos éticos** están en perfectamente detallados y de acuerdo con las más recientes normativas.

Tanto la **planificación** como la **justificación de los recursos** es adecuada a los fines propuestos.

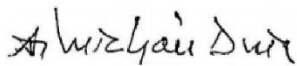
Por último, la memoria está escrita de un modo correcto y concreto, utilizando un diseño apropiado.

El principal punto débil es el tipo de estudio: de cohortes, retrospectivo, observacional y analítico, lo que nos limitará el establecimiento de relaciones de causalidad.

Los abajo firmantes, basándose en la valoración de cada uno de los apartados del presente Plan de Investigación de Tesis Doctoral, dan el visto bueno a su contenido para su aprobación por parte de la Comisión Académica del Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud

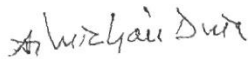
En Cádiz, a 24 de Mayo de 2021

El tutor



Fdo.: ALFREDO MICHÁN DOÑA

El/Los director/es



Fdo.: ALFREDO MICHÁN DOÑA



Fdo.: PATRICIA RUBIO MARÍN