

Efectivitat de l'heparina de baix pes molecular en la malaltia tromboembòlica venosa.

Revisió bibliogràfica

Alumna: Ikram Bouhafna Soudika

Tutora: Carmen Bertran Noguera

Curs: 2020 - 2021

Agraïments . . .

“Abans d’iniciar amb el treball volia dedicar unes paraules a les persones que m’han acompanyat durant la seva realització. Pel que...

Gràcies a la meva tutora Carmen Bertran pel temps i orientació que m’ha ofert en tot moment, malgrat ser també una professional i docent amb certa carga de treball, sempre ha estat disponible per les meves consultes.

Gràcies a la meva família pels ànims i acompanyar-me també en tot els moments difícils experimentats al llarg de la carrera.

Gràcies als meus companys/es per formar junts un gran equip i que han demostrat ser grans professionals en el temps tan difícil que em passat i seguim passant.

Gràcies a la pròpia professió infermera per ensenyar-me a cuidar, a empatitzar, a entendre el sentit de la vida i a ser més humana.”



#enfermeraenapuros
#juntosformamosungranequipo

ÍNDEX

RESUM.....	4
ABSTRACT	5
MARC TEÒRIC	6
La malaltia tromboembòlica venosa (MTV)	6
La malaltia tromboembòlica venosa i la COVID-19.....	9
L'heparina i el tractament de la malaltia tromboembòlica venosa	11
OBJECTIUS.....	16
METODOLOGIA	17
RESULTATS.....	28
L'Heparina de baix pes molecular i la tècnica d'administració	28
L'heparina de baix pes molecular com a tromboprolifàctic d'elecció en la malaltia tromboembòlica venosa.	33
La malaltia tromboembòlica venosa i la Covid-19	37
DISCUSSIÓ	45
Limitacions	47
Aplicabilitat	47
CONCLUSIONS.....	48
REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	49
ANNEXES	53
Annex 1: Escales de valoració: PADUA i IMPROVE	53

RESUM

Fonaments: La incidència de malaltia tromboembòlica venosa (MTV) en la població general està relacionada amb factors de risc no modificables, com ara el sexe i l'edat, sent molt baixa en l'adolescència i augmentant progressivament fins al 0,5-2% anual en pacients de 60 a 80 anys. Aquest fet, junt amb els factors de risc modificables com la immobilització parcial o total, malalties cròniques, etc, fa imprescindible l'inici d'una trombopofilaxi precoç per minimitzar el risc de patir un esdeveniment tromboembòlic, sobretot després del descobriment recent del poder trombogènic de la covid-19.

Objectius: L'objectiu general d'aquest estudi és determinar l'efectivitat de l'heparina de baix pes molecular (HBPM) com a tractament trombopofilàctic de primera elecció de la malaltia tromboembòlica venosa (MTV) en persones hospitalitzades.

Mètodes: Es realitza una revisió bibliogràfica de 16 articles científics, amb antiguitat < 12 anys, per recuperar informació variada sobre l'administració i efectivitat de l'heparina de baix pes molecular en la darrera dècada, en les bases de dades PubMed, Scielo i SIGN guidelines, de les quals el 56% són revisions bibliogràfiques, sistemàtiques i meta-anàlisi; el 19%, guies de pràctica clínica; i la resta estudis d'altres tipologies. Bàsicament s'extreu d'aquests, els resultats que relacionen els tres aspectes clau d'aquesta revisió: heparina de baix pes molecular, malaltia tromboembòlica i covid-19.

Resultats: D'acord amb els resultats obtinguts (n=16), el 50% dels estudis indiquen com a trombopofilàctic d'elecció la heparina de baix pes molecular per les seves propietats i un 16%, indiquen la existència de predisposició a patir un TEV en pacients afectes per a covid-19. Tanmateix, la totalitat dels estudis revisats coincideix amb la importància de la malaltia tromboembòlica venosa en la actualitat i la necessitat de reduir-ne la morbiditat-mortalitat.

Conclusions: L'heparina de baix pes molecular és l'anticoagulant d'elecció per a la profilaxi i tractament de la malaltia tromboembòlica venosa, la qual presenta una estreta relació amb la covid-19 com a factor predisposant.

Paraules clau: heparina de baix pes molecular, malaltia tromboembòlica venosa, trombopofilaxi, covid-19.

ABSTRACT

Fundamentals: The incidence of venous thromboembolic disease (VTE) in the general population is related to non-modifiable risk factors, such as sex and age, being very low in adolescence and gradually increasing to 0.5-2 % annual in patients from 60 to 80 years. This fact, together with modifiable risk factors such as partial or total immobilization, chronic diseases, etc., makes the onset of early thromboprophylaxis essential to minimize the risk of a thromboembolic event, especially after the recent discovery of thrombotic power of the covid-19.

Objectives: The overall objective of this study is to determine the effectiveness of low molecular weight heparin (LMWH) as a first-line thromboprophylactic treatment for venous thromboembolic disease (VTE) in hospitalized individuals.

Methods: A literature review of 16 scientific articles, <12 years old, is performed to retrieve varied information on the administration and effectiveness of low molecular weight heparin in the last decade, in the PubMed, Scielo and SIGN guidelines, of which 56% are bibliographic, systematic reviews and meta-analysis; 19%, clinical practice guidelines; and other studies of other types. Basically, the results that relate the three key aspects of this review are extracted: low molecular weight heparin, thromboembolic disease, and covid-19.

Results: According to the results obtained (n = 16), 50% of the studies indicate low-molecular-weight heparin as the thromboprophylactic of choice due to its properties and 16% indicate the existence of a predisposition to suffer a VTE in patients affected by covid-19. However, all of the reviewed studies agree with the importance of venous thromboembolic disease today and the need to reduce its morbidity-mortality.

Conclusions: Low molecular weight heparin is the anticoagulant of choice for the prophylaxis and treatment of venous thromboembolic disease, which is closely related to covid-19 as a predisposing factor.

Keywords: low molecular weight heparin, venous thromboembolic disease, thromboprophylaxis, covid-19

MARC TEÒRIC

La malaltia tromboembòlica venosa (MTV)

La millora de les condicions de vida i el progrés de la medicina al llarg del temps, concretament durant el segle XX, han produït una disminució en la mortalitat que ha conduït a un creixement progressiu de la població i un increment de l'esperança de vida. Conseqüentment, s'ha produït un increment de les malalties cròniques i degeneratives a causa de l'envelliment poblacional, els canvis en els hàbits de vida i a la creixent exposició a diferents factors de risc que determinen la seva aparició i desenvolupament, essent les malalties cardiovasculars la principal causa de mortalitat en els països desenvolupats. Les malalties degeneratives, per exemple, augmenten degut a factors demogràfics afectant notablement la qualitat de vida de les persones i suposant una carga socioeconòmica important. D'altra banda, l'exposició a factors de risc ja siguin aquests d'origen clínic, ambiental o social, és major, motiu pel qual cada vegada és més necessari incrementar els recursos científics, professionals, humans i econòmics per abordar amb garanties d'èxit aquest repte sanitari ⁽¹⁾⁽²⁾.

Dins de les malalties cròniques més impactants a nivell sanitari, destaquen les cardiovasculars que segueixen essent la primera causa de mortalitat a Espanya, amb 230'5 morts per cada 100.000 habitants. Andalusia, les Illes Canàries i la Regió de Murcia són les comunitats amb major taxa de mortalitat cardiovascular, segons les dades de l'Institut Nacional d'Estadística ⁽³⁾.

Un clar exemple de malaltia cardiovascular és la tromboembòlia venosa (MTV). L'exposició al risc derivada per exemple de l'increment de les intervencions quirúrgiques i internaments en edats avançades, fan que aquesta afecció sigui cada vegada més freqüent i, conseqüentment, es generin més riscos al temps que avança el coneixement sobre la patologia i sobretot, en la seva profilaxi primària, secundària i el seu tractament. La malaltia tromboembòlica venosa és a l'actualitat una qüestió d'importància social i sanitària, pel seu augment progressiu com a malaltia greu i costosa en termes econòmics i humans. Tanmateix, existeixen multitud de tractaments innovadors, elements de

prevenció, així com especialistes ben formats que milloren substancialment l'assistència sanitària a la malaltia ⁽¹⁾.

Respecte a la seva classificació, la malaltia tromboembòlica venosa està constituïda per dues patologies principals: la trombosi venosa profunda (TVP) i la tromboembòlia pulmonar (TEP). Malgrat els avanços científics en la profilaxi, diagnòstic i tractament d'aquestes patologies, encara suposa la tercera causa de malaltia cardiovascular, per darrere de l'infart de miocardi i l'accident cerebrovascular ⁽²⁾. La morbiditat aguda per TVP inclou dolor, edema del membre afectat, limitació de la deambulació i en casos severes, compromís de la circulació arterial; en el TEP, apareix dolor toràctic, dispnea, hipòxia i en casos més greus, xoc cardiogènic per compromís del ventricle dret i desplaçament del tabic interventricular que afecta la funció del ventricle esquerre. A llarg termini, les complicacions de la TVP inclouen el síndrome post flebític fins un 40% i en el TEP, la hipertensió pulmonar per malaltia tromboembòlica crònica d'1% a 4% ⁽¹⁾⁽⁴⁾.

Si es cerquen estudis epidemiològics sobre les malalties tromboembòliques vasculars, es troba una gran variabilitat de resultats atenent a l'àrea geogràfica i el tipus d'estudi que es realitza. Les revisions més actualitzades indiquen que la incidència del primer episodi de TVP en la població general és de 0'5/1000 habitants, dada la qual suposaria a Espanya l'existència de 20.000 pacients amb TVP a l'any. Altres estudis estimen una incidència de malaltia tromboembòlica venosa d'entre 1'6 i 1'8 casos per 1000 habitants, mentre d'altres, l'arriben a fixar en 3 casos per cada 1000 habitants. Aquestes últimes xifres, indicarien la possible existència de més de 60.000 casos afectes de malaltia tromboembòlica venosa a Espanya ⁽²⁾.

A nivell europeu, l'estudi VITAE realitzat en 6 països estima una taxa d'incidència de TVP de més d'1'5 milions de casos anuals, amb 543.500 defuncions, 435.000 casos d'embolisme pulmonar i 684.000 casos de TVP simptomàtiques. D'aquestes xifres, només el 7% dels casos ha estat diagnosticat i tractat, el 34% va resultar en mort sobtada per embolisme pulmonar i fins el 59%, en TEP no diagnosticat ni tractat. A més, quasi el 75% de les defuncions han estat per

tromboembolisme venós desenvolupat en l'àmbit hospitalari, essent de major incidència en el sexe masculí respecte el femení i augmentant de manera exponencial amb l'edat ⁽¹⁾⁽²⁾.

Les taxes d'incidència de la malaltia tromboembòlica venosa simptomàtica varien des de 25/100.000, per pacients d'entre 20-29 anys; a 450/100.000 per pacients majors de 80 anys, essent l'edat mitja en aquesta patologia de 62 anys; i d'aproximadament el 65% dels pacients amb embolisme pulmonar, majors de 60 anys. A més, es descriu una incidència inferior en la població asiàtica, tot i que l'adopció d'un estil de vida més occidental, juntament amb l'augment de coneixement sobre la malaltia, en disminueix les diferències. Respecte a Espanya, és important destacar els resultats del Estudio sobre la Enfermedad Tromboembolica Venosa en España ⁽¹⁾ el qual en descriu una incidència de 116 casos/ 100.000 habitants el 2003. Aquest estudi va observar un lleuger predomini de tromboembòlies venoses en el sexe femení de 66 anys d'edat mitja i un increment exponencial de la incidència de la malaltia amb l'edat.

A nivell econòmic, la malaltia tromboembòlica venosa suposa d'entre l'1% al 2% dels ingressos hospitalaris, el que suposa un elevat pes en la despesa sanitària del país. En els països occidentals com EEUU, França, Alemanya i Espanya, s'estima una despesa per prevenir o tractar aquest grup de patologies d'1'3 milions de dòlars amb prop d'1'2 milions de casos anuals i 52'7 milions d'individus susceptibles de profilaxis. Semblen dades força alarmants però cal considerar-les com a dades teòriques, basades en l'extrapolació de taxes calculades en altres països, ja que a nivell europeu o de l'estat espanyol, es coneix poc sobre l'epidemiologia de la malaltia tromboembòlica venosa ⁽²⁾.

Per tant, cal destacar d'aquestes dades la manca d'actualització, per verificar certament l'increment progressiu i alarmant creixement de la incidència i prevalença de les malalties tromboembòliques que ocasionen un impacte en la salut i despesa sanitària importants a nivell mundial. Tanmateix, durant els últims anys s'ha produït una notable disminució de la mortalitat, gràcies a la sensibilització amb respecte la patologia, la detecció i control dels factors de risc i la millora del seu tractament. Per aquest motiu, és precís considerar la

necessitat d'aprofundir en el coneixement d'aquest grup de patologies per a poder desenvolupar noves estratègies preventives i terapèutiques més eficaces (2).

La malaltia tromboembòlica venosa i la COVID-19

Els coronavirus són una extensa família de virus que poden causar malalties tant en animals com en humans. En humans, es sap que majoritàriament causen infeccions respiratòries que poden oscil·lar des d'un refredat comú fins a malalties més greus com la síndrome respiratòria de l'orient mitjà (MERS) i la síndrome respiratòria agut-sever (SARS), coneguda també com a covid-19. La covid-19 és causada pel nou coronavirus 2 (SARS-CoV-2) aparegut a la Xina el desembre del 2019 d'on s'estén mundialment declarant-se així una pandèmia global per la Organització Mundial de la Salut (OMS) (5).

El focus d'infecció segueix força incert, tot i que varies fonts reconeixen el seu origen zoonòtic degut a la estreta similitud amb el coronavirus del ratpenat, considerant-se aquest el reservori primari del virus. Respecte al mecanisme de transmissió animal-humà, es creu que ha estat per contacte directe amb els animals infectats o les seves secrecions, mentre que la via de transmissió entre humans es considera similar a altres coronavirus, a través de secrecions de persones infectades, principalment per contacte directe amb gotes respiratòries de més de 5 micres i les mans o superfícies contaminades. Tanmateix, la transmissió aèria del virus per aerosols no és descartada, ja que varis autors coincideixen amb que podrien existir altres vies de transmissió desconegudes com per exemple, transmissió vertical mare-fill, a través de la femta de pacients infectats, a través de microlesions, etc (5).

Pel que fa al període d'incubació, també és força variat. Els estudis inicials sobre la covid-19, afirmen que presenta un període d'incubació estimat entre 4 i 7 dies, amb un promig de 5 dies. A mesura que augmenta el coneixement sobre la malaltia i tenint en compte la informació d'altres coronavirus similars, varis autors consideren un període d'incubació de fins a 14 dies. Tot i així, la OMS recomana un aïllament de 14 dies després de l'alta del pacient degut a dades recents que afirmen la transmissió del virus posterior al període d'incubació descrit.

Respecte a les característiques clíniques dels casos confirmats de covid-19, aquests poden estar asimptomàtics en el 80% dels casos o presentar una sèrie de signes i símptomes molt variats que oscil·len en gravetat atenent a les característiques de cada persona. L'inici de la covid-19 es manifesta principalment amb febre o, en ocasions, amb símptomes respiratoris lleus (tos seca, dispnea gradual o cefalea) a més de fatiga i símptomes gastrointestinals (diarrees, nàusees o vòmits) ⁽⁶⁾.

La malaltia per coronavirus 2019, causada pel síndrome respiratori agut sever coronavirus-2 (SARS-CoV2), pot resultar en pneumònia i síndrome de dificultat respiratòria aguda (SDRA) amb símptomes extra pulmonars. Després de la propagació pandèmica del SARS-CoV2, alguns informes de primeres sèries de casos van informar altes taxes de tromboembolisme venós associat amb la COVID-19 de curs moderat-greu. Aquestes taxes han passat del 18% al 85% dels pacients hospitalitzats, essent els admesos a la unitat de cures intensives (UCI) els pacients amb un risc de 2 a 4 vegades major respecte dels pacients tractats en unitats generals. També s'ha informat de trombosis arterials amb una incidència del 2% al 4% ⁽⁵⁾.

Davant les xifres descrites, es creu que la COVID-19 pot predisposar l'aparició de tromboembolisme venós i arterial degut a una inflamació, hipòxia, immobilització i coagulació intravascular difusa. Segons un article destacat de la Universitat Medical Center of Netherlands, que estudia a 184 pacients ingressats a la unitat de cures intensives (UCI) amb pneumònia per covid-19 confirmada, dels quals 23 van morir, 22 van ser altats amb vida i 130, encara estaven ingressats en la UCI l'abril de 2020, tots els pacients van rebre tromboprofilaxi amb dosis mínimes estàndards. La incidència acumulada del resultat va confirmar la presència de tromboembòlia venosa en un 27% dels casos i arterial, en un 37%. Respecte a l'embòlia pulmonar, va suposar la complicació més freqüent d'entre els casos (81%). A més, la variable edat i coagulopatia, entesa com la prolongació espontània del temps de protrombina > 3 segons o activada en temps parcial de tromboplastina > 5 segons, van ser els predictors independents de complicacions trombòtiques en els casos estudiats ⁽⁷⁾.

En conclusió, la incidència en aquest estudi representa el 31% de complicacions trombòtiques en pacients ingressats a la UCI amb infecció per covid-19, fet considerat notablement significatiu. Aquesta troballa reforça encara més la recomanació d'aplicar estrictament els tractaments farmacològics profilàctics de la trombosi en tots els pacients ingressats a les UCIs per COVID-19.

Si es reflexiona sobre les dades anteriors, que afirmen l'existència de major risc de patir malalties tromboembòliques venoses en les hospitalitzacions per motius mèdics aguts, segons evidències recents, es confirma que aquest risc s'eleva durant les primeres 6 setmanes i persisteix fins als 3 mesos, essent la trombopprofilaxis la clau per a reduir en un 50% aquest risc ⁽⁸⁾. Tanmateix, aquesta profilaxis s'ha d'aplicar durant el període d'hospitalització, ja que segons un metaanàlisi de trombopprofilaxi durant 28 a 45 dies després de l'alta del pacient, ha demostrat reduir el risc de tromboembolisme venós en un 40% però duplicar el risc de sagnat fatal, motiu pel qual actualment no és recomanable allargar la profilaxis més enllà de l'estada hospitalària i/o sense seguiment estricte de l'estat de coagulació del pacient ⁽⁹⁾. Aquesta profilaxi farmacològica a la pràctica, s'aplica a la totalitat de pacients d'alt risc o moderat, mentre que en els pacients de baix risc, el tractament més habitual és amb heparina de baix pes molecular o amb anticoagulants orals.

L'heparina i el tractament de la malaltia tromboembòlica venosa

La heparina, una substància descoberta accidentalment el 1916, compleix més de 100 anys salvant la vida de tots aquells que requereixen anticoagulació. El segle XX va ser marcat per molts descobriments en medicina dels quals només un nombre limitat de compostos ha acabat convertint-se en veritables fites que, després d'un segle, no només segueixen vigents sinó són irremplaçables, a més de prometre noves aplicacions al servei de la humanitat. Segons la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, 1 de cada 4 persones al món mor per causes relacionades amb la trombosis i la heparina, la qual és l'anticoagulant més utilitzat en la prevenció i tractament d'aquesta patologia, per aquest motiu a continuació es descriu la història des del seu descobriment fins al seu ús clínic, ja que la trombosis, motiu de la seva major aplicació, ja havia

estat preconitzada pel patòleg alemany Rodolf Virchow que el 1857 explica sàviament la traïda pel desenvolupament de la trombosi venosa profunda, vigent fins l'actualitat.

En els inicis del segle passat, els trastorns hemorràgics amenaçaven la vida de la població i no tenien cura. Arreu del món la ciència intentava trobar substàncies coagulants per combatre la mort per hemorràgia fins que al nord d'Amèrica en la universitat John Hopkins, a Baltimore, l'estudiant de medicina Jay McLean rep del seu professor catedràtic William Howell l'encàrrec d'investigar les propietats pro-coagulants de la cefalina. En aquesta tasca, J. McLean descobreix que substàncies aïllades del fetge de gossos tenien propietats anticoagulants in vitro i in vivo, provocant sagnat en animals d'experimentació, descobrint així el primer anticoagulant conegut per la humanitat. Dos anys més tard, W.H. Howell (fisiòleg i filòsof nord-americà) i E. Holt (pediatra nord-americà) aïllen un anticoagulant aparentment diferent a la troballa de McLean, tot i que era el mateix, i el denominen heparina ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

L'any 1920, Charles Best, fisiòleg i bioquímic canadenc, inicia el desenvolupament clínic de l'heparina no fraccionada (HNF) extraient-la del fetge de bou i demostrant que era millor font d'heparina que la del fetge de gos. Més endavant, el 1928, David Scott i Arthur Charles, adjunts al Connaught Laboratories de la Universitat de Toronto, inicien els seus treballs amb la fi d'obtenir preparats de suficient puresa per a la pràctica clínica i, després d'estudiar varies fonts, el 1933 conclouen que el teixit pulmonar del bou era la millor font d'obtenció del preparat anticoagulant. Un trienni més tard, aconsegueixen millorar la tècnica de purificació fins a aconseguir un preparat amb la suficient puresa per iniciar estudis clínics en persones i el 1935, es fa factible el primer estàndard internacional de purificació d'heparina.

Mentrestant, G. Murray descriu l'eficàcia de l'HNF en models experimentals de trombosis i, juntament amb el metge canadenc Charles Best, realitzen els primers assaig clínics en humans a Toronto, amb l'objectiu de determinar la dosis d'heparina necessària per prevenir i tractar el tromboembolisme venós. Pocs anys després, el 1939, s'aproven per a la pràctica clínica diferents preparacions

de HNF a Suècia i EEUU, essent el cirurgià cardiovascular suec Clarence Crafoord un dels primers a injectar preparats d'heparina per prevenir la trombosis postoperatòria. A Canadà, Charles Best també en comença a administrar per prevenir la coagulació durant les transfusions de sang, tècnica la qual posteriorment fa possible el desenvolupament de la circulació extracorpòria i amb aquesta, la hemodiàlisis el 1944 i la cirurgia de by-pass uns anys més tard.

D'altra banda, un pas important per utilitzar l'heparina en la clínica humana amb seguretat, era disposar d'un antídoto capaç de neutralitzar la seva acció anticoagulant. El 1937, el químic austríac Erwin Chargaff i el cirurgià K. Olson demostren el paper de la protamina com antídoto de l'heparina i dos anys més tard, es comença a utilitzar aquest antídoto en humans. El 1948, Taylor i Moloney sol·liciten la patent, que aconsegueixen el 1952, per crear un nou mètode més econòmic per obtenir heparina a partir d'intestins de bacó, font habitual en la actualitat per la seva obtenció. A més, la introducció del temps parcial de tromboplastina (TPT), test que monitoritzava l'acció de l'heparina com a anticoagulant al laboratori, el 1953 permet a K. Brinkhous la seva dosificació constituint així un pas definitiu per poder generalitzar el seu ús clínic.

El 1960, Barrit i Jordan publiquen el primer estudi aleatoritzat que compara l'ús d'heparina i antivitamines K, respecte a la no utilització de tractament anticoagulant en pacients diagnosticats d'episodis aguts de tromboembolisme venós, essent tan alta la mortalitat en el grup no tractat que va frenar l'assaig per motius ètics. Una dècada més tard, Charnoff publica els primers resultats de l'ús d'heparina en prevenció del tromboembolisme venós i més tard, Kakkar realitza els primers grans assaig multicèntrics que demostren l'eficàcia i seguretat de l'heparina en aquesta indicació ⁽¹⁰⁾.

Arrel dels treballs realitzats durant els anys seixanta i setanta del segle passat, s'ha identificat i desenvolupat l'anomenada heparina de baix pes molecular (HBPM). El 1968, Abildgaard identifica l'antitrombina (AT) com a cofactor de l'heparina i 5 anys després, Rosenberg i Damus, descobreixen el mecanisme d'acció de l'heparina, demostrant així que aquesta s'uneix a l'antitrombina provocant un canvi conformacional que fa més eficaç l'acció inhibidora de

l'antitrombina. Posteriorment, diversos grups demostren que a mesura que es disminueix la mida i pes molecular de les fraccions d'heparina, progressivament disminueix la inhibició de la trombina i es segueix inhibint al Factor Xa. Aquests treballs van demostrar el potencial antitrombòtic i major selectivitat de les fraccions d'HBPM, el que va suposar la fabricació de diferents HBPM que començaven a desplaçar la majoria de les indicacions de la HNF fins a convertir-se en la primera elecció de tractament.

Les heparines de baix pes molecular (HBPM) són utilitzades per primera vegada el 1982 per Kakkar com a profilaxi del tromboembolisme venós i el 1985 per Bratt, en el seu tractament. A mesura que s'avança en l'estudi d'aquesta substància, es confirma la seva eficàcia i seguretat respecte de les HNF. A més, la HBPM ha canviat el pronòstic de diverses malalties i el seu ús és tan elevat que es necessita l'intestí de 300 milions de bacons per a obtenir la matèria prima utilitzada anualment. L'escassetat de matèria prima i els riscos conseqüents de la seva obtenció a partir de l'intestí de bacó, conduïren a la cerca d'un producte sintètic. Entre les dècades de 1970 i 1980, es demostra que l'efecte de l'heparina sobre l'antitrombina depèn únicament de la seqüència de pentasacàrid de la cadena d'heparina. El complex pentasacàrid – antitrombina inhibeix el Factor Xa, pel que el 1983, Choay sintetitza un primer pentasacàrid i el 2001 el fondaparinux fou el primer pentasacàrid sintètic disponible per aplicacions clíniques.

Ja al segle XXI, es comença a desenvolupar un altre pentasacàrid sintètic, l'idraparinax, caracteritzat per ser de vida més llarga permetent així una administració setmanal. Simultàniament, s'obté una heparina d'ultra baix pes molecular (HUBPM), la semuloparina. Avui en dia, existeixen diferents tipus d'anticoagulants però l'heparina segueix essent un pilar important del tractament anticoagulant actual ⁽¹⁰⁾.

Les heparines són substàncies farmacològiques anticoagulants inhibidores indirectes de la trombina. S'administra en forma d'injectable, de la qual es distingeixen 2 grups: l'heparina estàndard o no fraccionada (HNF) i l'heparina de baix pes molecular (HBPM). L'HNF està formada per una barreja heterogènia de

cadena de polisacàrids de longitud variable i amb un pes molecular que oscil·la entre 6.000 i 40.000 daltons. Aquestes cadenes de polisacàrids estan constituïdes per seqüències de glucosamina i àcid glucurònic o iduronat sulfatat d'un pes mitjà de 15.000 daltons. La HBPM en canvi, és el resultat de la fragmentació de la HNF per diferents mètodes per aconseguir productes amb pes molecular baix i més homogenis. Aquestes, estan constituïdes també per barreja de cadenes de polisacàrids i el seu pes molecular mitjà oscil·la entre 4.000 i 5.000 daltons ⁽¹²⁾.

El seu mecanisme d'acció consisteix en la unió amb l'antitrombina III accelerant la unió d'aquesta amb certs factors de coagulació, principalment la trombina (Factor IIa) i el factor X activat (FXa). A l'actualitat l'heparina és utilitzada com a anticoagulant d'elecció per prevenir i tractar les malalties tromboembòliques venoses a les unitats d'hospitalització de Catalunya i atenent al protocol vigent de cada institució, ja que tal com s'ha descrit amb anterioritat, aquest grup de patologies encara suposa una de les principals causes de morbiditat i mortalitat en els països desenvolupats. A més, com qualsevol fàrmac, l'heparina presenta unes indicacions terapèutiques específiques, una tècnica d'administració, unes contraindicacions i efectes adversos que cal tenir en compte a la pràctica clínica infermera per aconseguir la màxima eficàcia del producte, tant a nivell profilàctic com de tractament.

La teràpia anticoagulant ha suposat un gran avanç en la medicina i porta grans beneficis, però també pot ocasionar efectes adversos que en el cas de l'heparina, els més freqüents són l'hemorràgia, amb una incidència del 5 al 10% dels pacients; trombocitopènia immune induïda per heparina, amb una incidència d'1% al 3% en dosis terapèutiques; i la trombocitopènia no immune, amb una incidència de fins el 10%; a més d'altres efectes menys freqüents com la necrosi tissular o les reaccions d'hipersensibilitat que cal millorar-ne la incidència emprant la tècnica més correcta en la seva administració ⁽¹³⁾. Per tant, aquest treball final de grau es desenvolupa en forma de revisió bibliogràfica per revisar la literatura actual sobre l'efectivitat de l'heparina de baix pes molecular com a tromboprofilàctic d'elecció en la malaltia tromboembòlica venosa, considerant aspectes com la tècnica d'administració d'HBPM i els efectes adversos més

comuns, per tal d'aconseguir la màxima eficàcia del fàrmac amb la menor incidència d'efectes adversos. A més, en el context pandèmic actual ocasionat per la covid-19 on s'ha observat, segons varis estudis comentats amb anterioritat, un increment en l'aparició de tromboembolisme venós i arterial de pacients hospitalitzats, es fa indispensable avaluar la tècnica d'administració d'HBPM com a tractament profilàctic de primera elecció per aquestes patologies a més de corroborar la seva efectivitat.

OBJECTIUS

L'objectiu general d'aquest treball és determinar, mitjançant una revisió bibliogràfica, l'efectivitat de l'heparina de baix pes molecular (HBPM) com a tractament tromboprolifàctic de primera elecció de la malaltia tromboembòlica venosa en persones hospitalitzades. Els objectius específics formulats pretenen:

- o Revisar el mecanisme d'acció, posologia i la tècnica correcta per l'administració d'heparina de baix pes molecular així com els efectes adversos i les interaccions habituals.
- o Revisar l'abordatge terapèutic de la malaltia tromboembòlica venosa amb heparina de baix pes molecular i la seva efectivitat.
- o Analitzar la relació entre la malaltia covid-19 amb la malaltia tromboembòlica venosa.

METODOLOGIA

Formulació de la pregunta d'investigació

Abans d'iniciar amb qualsevol investigació és indispensable formular una o varies preguntes. Aquesta, permet identificar el problema a investigar mitjançant una estructura determinada. En aquest cas, s'ha utilitzat la estructura "PICO" on la P ens indica el problema o pacient; la I, la intervenció; la C, l'alternativa a la intervenció; i la O, els resultats que s'esperen obtenir.

Actualment en els centres hospitalaris catalans, l'administració d'heparina de baix pes molecular és un tractament tromboprolàctic habitual en les persones hospitalitzades, fet que sembla que ha augmentat durant la pandèmia generada per la Covid-19. Aquesta situació, junt amb alguns efectes adversos com l'aparició d'hematomes en la zona d'injecció de la heparina, han generat certa curiositat personal per revisar aquest fàrmac, la seva administració correcta i sobretot la seva efectivitat com a tractament profilàctic en les persones hospitalitzades, a més de la seva relació amb la covid-19.

Per tant, la pregunta PICO es resumeix en:

P= aparició d'hematomes postinjecció i/o altres efectes adversos habituals.

I = administració d'heparina de baix pes molecular.

C= revisió de la tècnica d'administració de l'heparina de baix pes molecular.

O= efectivitat del fàrmac com a tromboprolàctic.

D'aquesta pregunta PICO, s'han extret diferents paraules clau i descriptors útils per la primera cerca d'informació que ha acabat condicionant la pregunta d'investigació fins a resultar la següent:

"La tècnica d'administració d'heparina de baix pes molecular és la correcta per evitar els efectes adversos habituals i garantir la seva efectivitat com a tromboprolàctic d'elecció en la malaltia tromboembolica venosa?"

Estrategia de cerca

El present treball és una revisió bibliogràfica realitzada durant el curs acadèmic 2020 – 2021 amb el propòsit detallat anteriorment a l'apartat d'objectius. En primer lloc, s'ha realitzat una cerca a Google Acadèmic d'articles, documents, enllaços a llibres, tesis, guies de pràctica clínica, etc, publicades per diferents professionals i entitats científiques sobre el tema per acabar de perfilar l'enfoc d'aquest treball. Aquesta cerca inicial s'ha realitzat en 2 idiomes espanyol i anglès, a través de la base de dades Google Acadèmic on s'han obtingut molts resultats permetent així llegir un ampli ventall de documents de temàtiques diferents per conèixer els antecedents i conceptes bàsics que formen aquest treball i desenvolupar el marc teòric del mateix.

Posteriorment, s'ha realitzat una cerca més exhaustiva de la literatura científica per recuperar informació més concreta. Les bases de dades d'elecció en aquest cas, han estat: Pubmed per ser un recurs gratuït que dona suport a la cerca i recuperació de literatura biomèdica i de ciències de la vida amb més de 32 milions de cites i resums de la literatura; Scielo, per ser una biblioteca virtual formada per una col·lecció de revistes científiques espanyoles de ciències de la salut; i SIGN guidelines, per ser una de les guies de pràctica clínica més complertes a nivell internacional.

En segon lloc, es van cercar les paraules clau d'aquest treball, tals com "heparin", "low weight heparin", "thromboembolism", "covid-19" com a termes MeSH i DeCS en totes les bases de dades mencionades en les quals s'ha obtingut resultats variats que es desvien de la temàtica present. Tot i així, han servit per definir conceptes bàsics del treball i conduir a altres referències bibliogràfiques amb la fi de rescatar altres estudis interessants per la revisió.

Limits utilitzats

Per acotar la cerca i filtrar aquells articles que donen resposta al propòsit d'aquesta revisió, s'han hagut d'aplicar limits de cerca. Aquests límits, són criteris d'inclusió i exclusió per limitar els resultats de la cerca, els quals han sigut molt diversos. En aquest cas, s'han inclòs articles publicats en les diferents bases de

dades esmentades dels darrers 10-12 anys, ja que no s'han trobat resultats més actualitzats sobre el tema, tot i que recentment ha augmentat l'interès per la relació existent entre la malaltia tromboembòlica venosa i la covid-19. També s'ha limitat a dos idiomes diferents, l'espanyol i l'anglès, per ser els de domini personal i per recuperar articles tant nacionals com internacionals.

Amb respecte al tipus d'estudi, s'han considerat totes les tipologies, essent els utilitzats sobretot revisions bibliogràfiques, sistemàtiques, assaig clínics, meta-anàlisi i articles de revisió. També s'han empleat operadors booleans del tipus AND, OR i NOT per afinar la cerca i establir relacions entre conceptes. Amb l'operador OR s'han obtingut articles molt diversos i poc relacionats entre ells pel que només s'ha utilitzat per detectar articles amb paraules sinònimes, com per exemple "covid" OR "coronavirus" OR "SARS-CoV-2". Tanmateix, l'operador més utilitzat i efectiu en aquesta cerca ha estat l'operador AND amb el qual s'especificava més la cerca. Respecte als criteris d'exclusió, inicialment s'han intentat excloure els articles parcials o d'accés restringit però s'han acabat inclouent a mesura que s'aconseguia algun tipus d'accés per obtenir també informació d'articles originals i més recents.

Extracció de dades

Els resultats obtinguts han estat molt diversos, majoritàriament articles relacionats amb la pràctica infermera lligada al tema d'estudi, pel que no ha fet falta cap filtre per recuperar-los. A continuació es mostra un llistat que inclou les paraules clau i el nombre de resultats obtinguts en 3 cercadors diferents: PubMed, Scielo i SIGN Guidelines, un cop aplicats els límits descrits.

- "heparin"
 - Pubmed: 107.477 resultats, dels quals s'han recuperat els següents en funció del tipus d'operador emprat per afinar la cerca.
 - AND "history", recuperant 3.102 resultats, dels quals 1.485 resultats són publicats en els darrers 10-12 anys.
 - AND "covid-19", recuperant 717 resultats tots ells útils per relacionar l'ús d'aquest anticoagulant en pacients afectes per la covid-19.

- o AND “administration technique”, recuperant 11.799 resultats considerats no gaire útils per tractar de tipologia de pacients específics com neonats o pacients dialitzats, fets que s'escapen del propòsit d'aquesta revisió.
- o AND “adverse effects”, recuperant 7.985 resultats dels quals moltes són guies de pràctica clínica actualitzades sobre el maneig de la heparina pel tractament de les trombosis venoses.
- o AND “thrombosis”, recuperant 7.861 articles dels quals 535 resultats eren assaig clínics que comparen la heparina de baix pes mol·lecular i altres anticoagulants en el maneig de les trombosis.
- o AND “manegment”, recuperant 10.984 resultats dels quals 6.240 són publicats els darrers 10-12 anys i tracten sobre la heparina i la tècnica d'administració per diferents vies així com les característiques farmacològiques de diferents tipus d'heparina.
- o AND “effectivity”, recuperant 17.431 dels quals 1.336 resultats són assaig clínics que comparen la heparina de baix pes mol·lecular i altres anticoagulants en termes d'efectivitat, en diferent tipologia de pacients.
- o Scielo: 561 resultats dels quals només 1 respon al propòsit de la revisió relacionant infecció per SARS-COV-2 i malaltia tromboembòlica. Amb el terme “HEPARIN” s'ha aconseguit molt de soroll documental però dispers al propòsit d'aquesta revisió, pel que s'ha cercat per nom comercial “ENOXAPARINA” i s'han obtingut 88 articles actuals que relacionen aquest tromboprolifàctic amb la covid-19 i els pacients hospitalitzats. En aquesta base de dades d'editorials, si s'utilitzen operadors booleans la cerca surt nul·la ja que el cercador no relaciona conceptes
- o SIGN guidelines: 1 guia de pràctica clínica recuperada que resumeix la prevenció i maneig del tromboembolisme venos.
- o “enfermedad tromboembolica venosa”

- Pubmed: 155 resultats, dels quals molts es relacionen la malaltia amb altres situacions com en l'embarç, en cirurgia ortopèdica, etc, pel que s'ha afegit l'operador "Y" per acotar la cerca, obtenint així:
 - Y "tratamiento", recuperant 9 resultats els quals gran part útils per relacionar la malaltia i el seu abordatge terapèutic, junt amb la covid-19 que apareix en molts articles actuals.
- Scielo: 65 resultats recuperats, dels quals 3 responen al propòsit de la revisió fent menció del maneig de la malaltia tromboembolica venosa amb anticoagulants com l'heparina i relacionant amb la covid-19.
- SIGN guidelines: es recuperen varies guies clíniques però tracten més del diagnòstic i problemes cardiovasculars. Només 1 relaciona aquesta malaltia amb la covid-19, sense mencionar la heparina com a tractament d'elecció, sota el nom de "Assessment covid-19 in primary care".
- "low molecular weight heparin"
 - Pubmed: 19.413 resultats dels quals 9.056 publicats en els darrers 10-12 anys. D'aquests resultats s'han seleccionat 3 articles que descriuen les aplicacions d'aquest tipus d'heparina. Afegint el terme AND "applications" s'ha recuperat només 1 resultat recent que es desvia de l'objectiu de l'estudi.
 - Scielo: 127 resultats recuperats, molt dispersos al propòsit d'aquesta revisió. Només alguns són útils i són els mateixos recuperats amb el terme "enfermedad tromboembolica venosa".
 - SIGN guidelines: es recuperen varies guies però totes relacionen aquest fàrmac amb el maneig d'altres afeccions cardiaques i del sistema urinari. La única útil ha estat la mateixa recuperada amb el terme "heparin", anomenada Prevention and management of venous thromboembolism.

** S'han utilitzat altres paraules claus i/o relacions entre aquestes mateixes però que han conduit als mateixos resultats, pel que no es fan menció. Per procedir a la selecció dels articles trobats, s'han revisat els abstracts i en alguns ocasions,

l'article complert amb la fi de decidir si la informació continguda esta relacionada o no amb l'objectiu d'aquesta revisió. També s'han tingut en compte articles equivalents proposats pel propi buscador i/o alguns de la bibliografia corresponent.

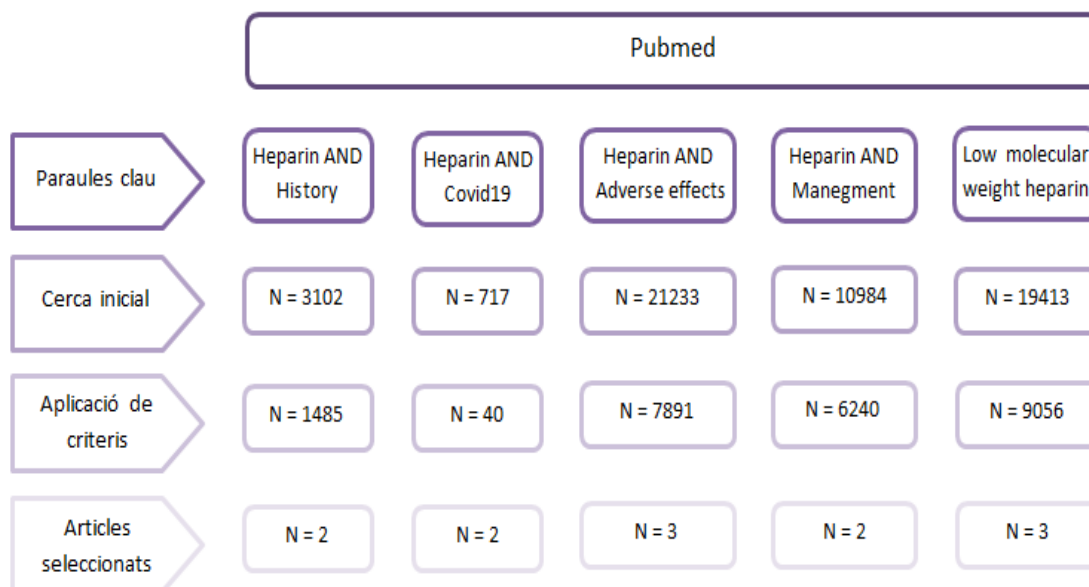


Figura 1: Algoritme de cerca bibliográfica a la base de dades Pubmed.

Anàlisi de dades

Els articles finalment seleccionats i utilitzats per desenvolupar aquesta revisió han estat un total de 16 articles científics de diferent tipologia resumits en les pàgines següents, a més d'altres articles que han servit per desenvolupar el marc teòric d'aquest estudi recollits en la bibliografia del mateix. La informació seleccionada i posteriorment analitzada s'ha estructurat en diferents apartats al llarg de la revisió per presentar els resultats com un tot organitzat en subapartats o variables relacionades amb el tema.

A la taula següent es mostra el resum dels resultats de la cerca bibliogràfica.

Títol: Infección por SARS-CoV-2. Una nueva enfermedad endotelial trombo-inflamatoria.		
Autors: Francisco Samaniego i Guillermo Conte	País, data: Chile, Julio 2020	Disseny: Article de revisió
Resultats: En tots els esdeveniments tromboembòlics, s'estima que 50-60% ocorren durant una hospitalització. La infecció per la covid-19 augmenta el risc de trombosis de forma addicional als factors de risc tradicionals, essent de 20 a 30% la incidència d'esdeveniments tromboembòlics en pacients en cures intensives. El 60% d'aquests fenòmens ocorre en el període post alta.	Conclusions: L'heparina per les seves propietats anticoagulants, antiinflamatòries, antivirals i de protecció endotelial, es considera una part fonamental pel tractament de tot pacient hospitalitzat amb covid-19.	
Títol: Heparin and anticoagulation		
Autors: Akihiro Onishi et al.	País, data: USA, Juny 2016	Disseny: Article de revisió
Anticoagulants i classes d'heparina. Aplicacions terapèutiques de l'heparina i efectes adversos.		
Títol: Formación de equimosis y/o hematoma tras la administración profiláctica de enoxaparina subcutánea en abdomen o brazo en pacientes críticos.		
Autors: R. Jareño-Collado et al.	País, data: Espanya, Juliol 2017	Disseny: Assaig clínic aleatoritzat
Resultats: En un seguiment de 301 pacients, dels quals 151 se'ls administra HBPM a l'abdomen i 150, al braç, la incidència global d'aparició d'equimosis fou del 47'6% respecte de 7'9% d'hematomes, menor en abdomen respecte al braç.	Conclusions: L'enoxaparina subcutània profilàctica administrada a l'abdomen produeix menys hematomes, a les 72h, que l'administrada al braç. Els pacients amb administració d'antiagregants presenten major risc de presentar-ne i no s'ha trobat relació entre l'aparició de lesions i l'IMC del pacient.	

Títol: Comparison of abdominal and arm areas in patients receiving subcutaneous heparin in terms of development of pain, hematoma and ecchymosis		
Autors: Zeliha Ceniz et al.	País, data: Turquia, 2018	Disseny: Estudi quasi-experimental
Resultats: De 54 pacients que formen l'estudi, el 61'1% eren homes i el 37% amb sobrepès. Respecte el dolor, el 40'7% dels pacients no van sentir-ne al administrar HBPM a zona abdominal respecte del 31'5%, del braç. La incidència d'equimosi a la zona abdominal va ser del 55% respecte del 65%, del braç, sobretot en pacients obesos.		Conclusió: El dolor es desenvolupa significativament en més pacients als que se'ls administra a zona del braç respecte els que se'ls administra a zona abdominal. No es troben diferències significatives sobre el desenvolupament d'hematoma i equimosi entre les dues àrees d'injecció.
Títol: Effect of cold application on pain and bruising in patients with subcutaneous injection of Low-Molecular-Weight-Heparin.		
Autors: Haifeng Wang BA et al.	País, data: Xina, Gener 2020	Disseny: Meta-anàlisi
Resultats: De 693 estudis trobats, s'exclouen 674 per duplictat d'informació. De la resta només 8 han estat analitzats per complir els criteris d'inclusió d'aquest estudi.		Conclusions: Els resultats indiquen que l'aplicació de fred post-injecció d'HBPM, redueix la seva intensitat i la incidència d'aparició de lesions cutànies a les 72 hores.
Títol: An evidence-base protocol for minimising thromboembolic events in SARS-CoV-2 infection.		
Autors: Ashok Kumar et al.	País, data: India, Novembre 2020	Disseny: Article de revisió
Resultats: La coagulopatia relacionada amb la covid-19 és la principal causa de morbi-mortalitat de pacients positius, en el 20% dels casos lleus i entre 50-70% dels casos greus. L'heparina proporciona protecció parcial pel que s'ha de combinar amb altres estratègies com la teràpia de fluids i agents antiinflamatoris.		Conclusions: Més de la meitat dels pacients amb covid en estat crític desenvolupen TVP o EP i les mesures profilàctiques proporcionen només protecció parcial.
Títol: Estudio prospectivo de la adecuación en la tromboprofilaxis en pacientes que ingresan en una unidad de corta estancia		
Autors: M ^a Angelica Rivera-Núñez et al.	País, data: Espanya, Abril 2020	Disseny: Estudi observacional i prospectiu unicèntric

Resultats: En un total de 100 pacients atesos al servei d'urgències, dels quals el 47% ingressen per infecció aguda; el 23%, per MPOC aguditzat; i el 21% per procés relacionat amb el càncer, el 40% del total es troba fora de rang terapèutic un cop rebut trombopofilaxis. Tres mesos després, es generen un 3% d'esdeveniments de tromboembolisme venós simptomàtics, cap durant l'ingrés.		Conclusions: Els resultats reforcen la necessitat d'estratificar el risc de patir un esdeveniment tromboembòlic en tots els pacients ingressats per prevenir-los, a més d'avaluar la dosi recomanada de trombopofilaxi per aconseguir nivells òptims d'anti-Xa.
Títol: SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembòlica venosa. No todo es nuevo.		
Autors: Juan Francisco Benalcázar et al.	País, data: Equador, Juny 2020	Disseny: Revisió sistemàtica
Resultats: En revisions retrospectives, les autòpsies de pacients infectats per la covid-19, reporten indicis de coagulopatia intravascular disseminada (CID) fins al 71% dels casos. Ambulatoriament, s'indica la realització d'escala de valoració de risc d'esdeveniment tromboembòlic venós, com la PADUA i la IMPROVE. En pacients positius però sense sospita de malaltia tromboembòlica venosa, s'indica l'ús de l'escala SIC i el valor del dímer-D. Respecte els pacients que requereixen cures intenses, presenten una incidència acumulada de complicacions trombòtiques del 25% als 7 dies d'ingrés i es duplica els següents dies.		Conclusions: El SARS-Cov-2 degut a la seva agressiva presentació clínica, determina un risc sobreafegit pel desenvolupament de malaltia tromboembòlica venosa, tant a nivell hospitalari com ambulatori, motiu pel qual cal una intervenció trombopofilàctica fent ús d'escala de valoració validades.
Títol: Manejo de la enfermedad tromboembolica venosa en la era covid-19		
Autors: Enrique Maria San Norberto et al.	País, data: Espanya, Maig 2020	Disseny: Guia de pràctica clínica
Resultats: Els pacients infectats per la covid-19 presenten un risc incrementat de patir malaltia tromboembòlica venosa, en el context de la triada de Virchow. Es recomana valora el risc de patir-ne i el fàrmac d'elecció com a trombopofilàctic és l'HBPM i fondaparinux.		Conclusions: Es recomana realitza un eco-Doppler a pacients infectats per la covid-19 per descartar TVP només en aquells casos que presentin alt risc de sagnat o que existeixi un increment bruscat i inesperat dels nivells del dímer-D.
Títol: Low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis		
Autors: Giuseppe Camporese et. al.	País, data: Italia, 2009	Disseny: Revisió bibliogràfica

Resultats: Les heparines de baix pes molecular estan ampliant la seva aplicació, però progressivament serà substituït per altres antitrombòtics. Els pacients quirúrgics es sotmeten a un enfocament més concentrat de trombopofilaxi que els pacients èdics.		Conclusions: En pacients quirúrgics, en l'HBPM s'amplia cada vegada més les seves aplicacions i augmenta la seva recomanació com a trombopofilàctic.
Títol: Thromboembolic events and Covid-19		
Autors: Agnès Ribes et al.	País, data: França, Juny 2020	Disseny: Revista pre-prova
Resultats: La nova infecció per la covid-19 identificada a la Xina per primera vegada el 2020, ha provocat una mortalitat significativa. La trombogenicitat d'aquesta malaltia infecciosa queda il·lustrada per l'alta freqüència d'esdeveniments tromboembòlics observats fins i tot en pacients amb Covid-19 tractats amb anticoagulació. Augment dels dímers D, un biomarcador que reflecteix l'activació de l'hemostàsia i la fibrinòlisi, i baixa el recompte de plaquetes (trombocitopènia) s'associa amb una mortalitat més alta en pacients amb Covid-19.		
Títol: COVID-19: Coagulopathy, Risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation		
Autors: Wolfgang Miesbach et al.	País, data: Alemanya, Juny 2020	Disseny: Article de revisió
Resultats: La nova infecció per coronavirus es caracteritza per un comportament exagerat resposta inflamatòria que pot provocar manifestacions greus. Entre altres factors i efectes virals directes, l'augment de l'angiotensina vaso-constrictor II, la disminució de l'angiotensina vasodilatadora i l'alliberament de citocines induïda per la sèpsia poden desencadenar una coagulopatia (50% dels pacients amb covid-19 sever)	Conclusions: COVID-19 s'associa a un estat hipercoagulable i els pacients infectats amb factors de risc addicionals tenen un pitjor resultat. Les dades inicials suggereixen elevades taxes de tromboembolisme a pacients sense i sovint amb farmacològics estàndard trombopofilaxi.	
Títol: Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism		
Autors: Maureen A Smythe et. al.	País, data: EUA, Gener 2016	Disseny: Guia de pràctica clínica
Resultats: TEV és un problema de salut important que en ocasions, és una condició fatal que creix en incidència els darrers anys. Per aquest motiu, aquesta guia de pràctica clínica recull una serie de suggerencies pel maneig de diferents tipologies d'heparina com a anticoagulant en els adults, segons revisions recuperades en les bases de dades PubMed i Medline els darrers 10 anys.		

Títol: Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities		
Autors: Joseph A. Hippensteel et. al.	País, data: EUA, Juny 2020	Disseny: Article de revisió
Resultats: Aquest article descriu la estructura de l'heparina i les funcions a més de la incidència de trombosis i coagulopatia en pacients mab covid-19.		Conclusions: L'heparina es considera un fàrmac important pel maneig de la covid-19, per les propietats antitrombotiques, antiinflamatories i antiviral que presenta, efectivitat la qual s'esta estudiant recentment.

Títol: Prevention and management of venous		
Autors: Xarxa Escocesa de Guies Intercol-legials	País, data: Escocia, Octubre 2014	Disseny: Guia de pràctica clínica
Resultats: Guia clinica escocesa que descriu recomanacions clau per a la prevenció i maneig del TEV. Inclou, descripció de factors de risc i incidència de TEV segons tipologia de pacient (mèdic, quirúrgic, obstètric), etapes del seu maneig (inicial, clinic i efectes adversos), mètodes de profilaxis (mesures generals i amb diferents anticoagulants), entre d'altres dades d'interès.		

Títol: Intravenous administration of Low-Molecular-Weight-Heparin		
Autors: Liquin Zhu et. al.	País, data: Xina, 2019	Disseny: Article de revisió
Resultats: Resumeix les vies d'administració possible de l'heparina de baix pes molecular, reocneixen la via subcutània com la d'elecció per la seva administració en la majoria de pacients.		

RESULTATS

L'Heparina de baix pes molecular i la tècnica d'administració

Els medicaments anticoagulants es classifiquen en quatre amplis grups: les heparines, els inhibidors directes, les vitamines K, entre d'altres. Les heparines són polisacàrids sulfatats que han estat utilitzats com a anticoagulant clínic durant més d'un segle. Ara es considera un medicament essencial i un dels anticoagulants més importants utilitzat en la pràctica clínica d'arreu del món. Aquest grup inclou l'heparina no fraccionada (HNF), que actua amb l'antitrombina i inactiva tant el factor-Xa com la trombina; la heparina de baix pes molecular (HBPM) que actua amb l'antitrombina per inactivar el factor-Xa i en menor grau la FIIa; i la d'ultra baix pes molecular (UBPM) que actua amb l'antitrombina per inactivar exclusivament la trombina.

L'heparina no fraccionada s'extreu i es purifica dels teixits animals, incloent l'intestí porcí i el boví, i la de baix pes molecular es produeix per la despolimerització de la forma original d'heparina. Aquest procés de despolimerització afecta a les seves propietats convertint-se així en un producte d'alta biodisponibilitat amb un fort efecte antitrombòtic i menys efectes secundaris hemorràgics. Respecte a l'heparina d'ultra baix pes molecular és un sintètic específic pentasacàrid, similar a una seqüència que es troba a l'heparina no fraccionada i a la de baix pes molecular.

Actualment existeixen més de deu heparines de baix pes molecular que s'utilitzen clínicament i varien en la seva fabricació, química i biologia, tot i que no està clar si aquestes característiques afecten l'eficàcia i seguretat clíniques. La majoria d'aquestes, presenten un pes molecular mitjà entre 4-5kDa, una vida mitjana plasmàtica més llarga, una millor biodisponibilitat a baixes dosis així com una farmacocinètica predecible, a més de ser efectives i segures, sense necessitat de monitorització. Tot i aquestes diferències estructurals tant subtils, entre les heparines de baix pes molecular, no són intercanviables clínicament (14).

Aquestes propietats, permeten aplicacions clíniques tant a nivell d'atenció primària com d'especialitzada. A més, recentment ha augmentat l'interés en aquest fàrmac per presentar altres propietats no anticoagulants, com ara l'antiinflamatori i l'antiviral, les quals molt considerades en el context pandèmic actual. Segons l'Agència Espanyola de Medicaments i productes sanitaris, les dosis d'heparina de baix pes molecular, emprada com a tromboprotectiu, no modifiquen de forma significativa els resultats del temps de sagnat i coagulació sanguínia global, ni tampoc l'agregació plaquetària o la unió de fibrinògen a plaquetes. Tot i així, es recomana monitoritzar aquells pacients vulnerables com els nens, pacients amb insuficiència renal, embarçades o pacients de baix pes extrem o obesitat ⁽¹⁵⁾.

El mecanisme d'acció de l'HBPM consisteix en inhibir la coagulació potenciant l'efecte inhibitori de l'antitrombina III sobre els factors Xa i el factor IIa, amb una alta activitat anti-Xa amb respecte l'activitat anti-IIa ⁽¹⁶⁾. Com a tractament actiu, la enoxaparina és la marca comercial més utilitzada en la trombosi, angina inestable i l'infart de miocardi, entre d'altres patologies. Profilàcticament, aquesta mateixa es prescriu per la prevenció de tromboembolismes, trombosi venoses profundes i en la prevenció de la formació de coaguls en la hemodiàlisi de pacients amb insuficiència renal crònica, entre d'altres malalties relacionades amb l'anticoagulació. També s'utilitza en procediments mèdics com la cirurgia i la implantació. A més, s'ha investigat el seu efecte antiinflamatori per tractar asma al·lèrgica, rinitis al·lèrgica i malalties similars ⁽¹⁴⁾.

Respecte les vies d'administració, poden ser molt diverses. L'heparina no fraccionada s'administra principalment per via intravenosa mentre que la de baix pes molecular i la d'ultra baix pes molecular, s'administren principalment per via subcutània. Tanmateix, a nivell tromboprotectiu, ambdós heparines s'administren via subcutània, essent l'heparina de baix pes molecular la més indicada per presentar una vida mitjana de 4'5 hores respecte a l'1'5 hores de l'heparina no fraccionada ⁽¹⁷⁾. Altres vies d'administració actualment considerades són la via oral, la intranasal, inhalatòria i fins i tot, transdèrmica, però l'inconvenient principal en aquestes rutes és la baixa biodisponibilitat ⁽¹⁴⁾.

L'administració subcutània d'heparina de baix pes molecular a dosis profilàctiques és una pràctica habitual en les unitats d'hospitalització dels centres sanitaris catalans, però no existeix suficient evidència científica en relació amb la tècnica d'administració i la consegüent aparició habitual d'efectes adversos com d'hematomes i equimosis, lesions les quals alteren la imatge corporal i seguretat del pacient. Aquest escàs coneixement en la tècnica pot portar a l'administració accidental del medicament al teixit muscular, afectant l'absorció del mateix i causant dany al pacient, com dolor i alteracions cutànies.

L'enoxaparina és una de les marques comercials d'heparina de baix pes molecular més utilitzades en la pràctica clínica. Aquesta es presenta habitualment en unidosis amb una xeringa precarregada de 0'2ml per cada 2000 unitats d'enoxaparina sòdica i amb una agulla de calibre 29. Aquesta, s'injecta sota l'epidermis, entre el greix i el teixit connectiu subjacent a la dermis, on el flux sanguini es menor i, per tant, l'absorció més lenta. Les pròpies característiques de presentació dificulten el control de la longitud i calibre de l'agulla, tamany de la xeringa o volum d'injecció durant la seva administració, aspectes clau que poden influir en l'aparició dels afectes adversos mencionats. Per aquest motiu, és important revisar la tècnica d'administració per millorar la pràctica clínica actual.

En aquest context, nombrosos estudis, des del 1996 a l'actualitat, han intentat relacionar l'aparició d'hematomes i/o equimosis amb la tècnica d'administració subcutània d'heparina. Aguilera et al. , per exemple, valoren el manteniment del pleg cutani o no durant la injecció en pacients de pes normal i obesos però no arriben a resultats concloents. D'altra banda, Garrido et al. analitzen els efectes de l'aspiració prèvia a la injecció i demostra que es produeix menys hematoma i de menor mida quan es suprimeix aquest pas de la injecció. El 2016 Akipnar i Celobioglu valoren el factor temps d'injecció del fàrmac i afirmen que en 30s. o injectant-se en 10s. i esperant 10s. més per retirar l'agulla, es redueix la mida i quantitat d'equimosis en la zona d'injecció ⁽¹⁵⁾.

Entre d'altres efectes adversos en l'administració de l'enoxaparina subcutània es troben les complicacions hemorràgiques, hematomes greus a la zona abdominal,

necrosis de la pell i teixit subcutani. Tanmateix, l'efecte més freqüent és l'aparició d'hematoma local i/o equimosis, amb una incidència del 10 al 90% i tot i no ocasionar situacions clíniques greus, poden determinar la percepció del pacient produint ansietat, trastorn de la imatge corporal i pèrdua de confiança en la infermera que l'aten.

Respecte a la zona d'administració d'aquest medicament, tradicionalment s'ha considerat la cintura abdominal anterolateral i posterolateral com el lloc idoni d'administració, evitant una àrea de 5cm al voltant del malic per evitar les venes umbilicals. Segons J. Careño-Collado et al. ⁽¹⁵⁾ en un assaig clínic aleatoritzat, prospectiu i sec realitzat en una unitat de cures intensives polivalent, on es compara l'administració d'enoxaparina subcutània profiláctica de 300 pacients dividits en dos grups en funció de la zona d'injecció (abdomen i braç), no arriben a resultats estadísticament significatius però afirmen que l'administració d'enoxaparina subcutània profiláctica a la zona abdominal produeix menys hematoma a les 72h, que l'administrada al braç. També han aconseguit una menor incidència d'equimosis i hematomes respecte als estudis publicats fins aleshores.

Un any després, l'autora Zeliha C. et al. ⁽¹⁸⁾ realitza un estudi quasiexperimental on compara les zones d'administració (abdomen i braç) d'heparina subcutània en pacients hospitalitzats, en termes de desenvolupament del dolor, hematoma i equimosi. El dolor és un factor que cal tenir en compte abans de qualsevol tècnica infermera ja que un dels efectes secundaris de l'administració de l'heparina és el dolor durant i després d'aquesta injecció que causa deteriorament de la comoditat dels individus. A més, s'ha informat que les taxes d'incidència de contusions i hematomes després de la injecció subcutània d'HBPM són del 26'6% al 88'9% i del 40% al 88%, respectivament, efectes els quals condueixen a la disminució dels llocs d'injecció per a les següents dosis, provocant també estrès, alteració de la imatge corporal perillat, en ocasions, la seguretat de la persona hospitalitzada si es nega a ser tractada ⁽¹⁹⁾.

Per tant, cal comptar amb nombrosos factors per evitar el desenvolupament de complicacions locals com les esementades. Les propietats de l'agulla, l'angle de

penetració, el moviment de l'agulla, l'estat de l'aspiració, el temps d'administració, realitzar una aplicació freda abans de la injecció i aplicar pressió i massatge post-injecció, són alguns d'aquests factors.

En aquest estudi ⁽¹⁸⁾, on el 61'1% eren homes i 37% tenien sobrepès, el 40'7% dels pacients no van sentir dolor en l'administració d'heparina subcutània a la zona abdominal, mentre que aquesta taxa va ser del 31'5% per a les injeccions a la zona del braç. Respecte a la durada d'aquest dolor, va ser més llarga a la zona abdominal, amb $82'05 \pm 183'85s$ dels $57'74 \pm 110,42s$ a la zona del braç. Tanmateix sembla que el sexe femení ha experimentat un dolor més llarg i intens i en pacients obeses/os, el nivell de dolor va ser superior al de pacients d'IMC normal en ambdues àrees, però la durada del dolor era menor. No obstant, aquestes diferències no s'han considerat estadísticament significatives.

D'altra banda, l'índex de desenvolupament d'equimosi a la zona abdominal va ser del 55% a la zona abdominal respecte del 65% de la zona del braç. També es va observar diferència entre sexe masculí i femení, amb un índex de desenvolupament d'equimosi del 61'9% a la zona abdominal respecte del 90'5% de la zona del braç. Tot i aquesta diferència entre homes-dones, no s'ha considerat estadísticament significatiu el resultat de la injecció a la zona abdominal respecte a la zona del braç, que ha presentat una significativa diferència. A més, l'equimosi es va desenvolupar més a la zona del braç en pacients obeses/os (87'5%). Per tant, segons Zeliha et al. els pacients van experimentar un dolor lleu a la zona abdominal respecte a una taxa més alta a la zona dels braços.

Un altre estudi més recent realitzat pels autors Haifeng Wang et al. ⁽¹⁹⁾ que han evaluat l'efecte de l'aplicació del fred sobre el dolor i els hematomes en l'administració d'heparina de baix pes molecular, conclou que l'aplicació del fred a la zona afectada pot reduir la incidència del dolor i hematomes després de la injecció subcutània d'HBPM i reduir la zona d'hematomes a les 72 hores després de la injecció. Tanmateix, afirma que es requereixen estudis addicionals amb mostres més significatives per corroborar les troballes.

L'heparina de baix pes molecular com a tromboprotectiu d'elecció en la malaltia tromboembòlica venosa.

La malaltia tromboembòlica venosa es reconeix com a complicació greu tant del malalt medic hospitalitzat com el quirúrgic en ambdós patologies que la constitueixen: la trombosi venosa profunda (TVP) i la tromboembòlia pulmonar (TEP). Aquest risc augmenta significativament en persones hospitalitzades després d'un traumatisme, cirurgia o malaltia mèdica immobilitzadora, incloses les dones embarassades i puerperals. Tanmateix, en molts pacients la tromboembòlia pulmonar (TVP) continua essent asimptomàtica però en la resta, pot provocar morbiditats importants i fins i tot, la mort, particularment en forma d'embòlia pulmonar ⁽²⁰⁾.

La justificació de la profilaxi es basa en la seva eficàcia, ja que la naturalesa silenciosa de la pròpia malaltia a més de la seva elevada prevalença en pacients hospitalitzats, embarassades o puerperals, fan imprescindible l'actuació precoç per evitar o minimitzar les seves conseqüències potencialment invalidants o mortals. A nivell nacional i internacional, existeixen proves que afirmen la reducció de morbiditat, mortalitat i despesa sanitària en pacients hospitalitzats amb risc de TVP i TEP gràcies a la profilaxi rutinària emprada.

D'altra banda, es considera que totes les intervencions quirúrgiques comporten un risc d'esdeveniment tromboembòlic i s'ha de prestar atenció als factors modificables per evitar-ho. Per exemple, tot i l'existència de poques dades sobre el risc d'esdeveniment tromboembòlic en dones amb tractament anticonceptiu oral o teràpia de reemplaçament hormonal, un gran estudi epidemiològic suggereix un augment de fins el doble del risc en dones que utilitzen aquests tractaments i que, probablement, la interrupció d'aquests tractaments hormonals abans d'una cirurgia programada, redueixi significativament el risc de patir un esdeveniment tromboembòlic. Per tant, abans de qualsevol intervenció, ja sigui a nivell preventiu com de tractament, cal avaluar els riscos de sagnat i trombosi de la persona de manera individualitzada ⁽²¹⁾.

Segons els resultats recollits en la guia clínica nacional d'Escòcia ⁽²¹⁾ varis estudis realitzats a grups mixtes i estratificats de pacients quirúrgics generals, afirmen que cal valorar individualment cada pacient. Per exemple, en pacients quirúrgics que no van rebre trombopofilaxi específica, van mostrar una incidència significativa de TEP i TVP. El 25% presentaven TVP asimptomàtica en el cribatge postoperatori; el 6%, TVP simptomàtica; entre 1-2% embòlia pulmonar no mortal simptomàtica; i 0'5%, embòlia pulmonar mortal.

Aquests resultats són un indicador més de l'impacte de la malaltia i la importància de la prevenció de la mateixa. La mobilització precoç postoperatòria i l'augment de procediments laparoscòpics, fomenten la recuperació precoç del pacient i redueix la incidència de TVP, tot i que les característiques pròpies de la persona, com la edat i la comorbiditat, ja suposen factors de risc no modificables. En la mateixa guia clínica ⁽²¹⁾, un gran estudi prospectiu de cohorts realitzat al Regne Unit (The million women study), indica que el risc de TVP després de la cirurgia augmenta substancialment en les primeres 12 setmanes post-intervenció. En general, en comparació amb les dones que no van ser operades, hi va haver un augment de 70 vegades del risc dins de les sis setmanes posteriors a la cirurgia general i un risc de 10 vegades després de la cirurgia ambulatoria. Les taxes d'incidència estandarditzades en les 12 setmanes posteriors a la cirurgia hospitalària van ser de 2,6 per 1.000 pacients/mes. Per tant, tot i que el risc varia segons la tipologia de la cirurgia, aquest pot augmentar fins i tot després de la mateixa.

Per la prevenció de la malaltia tromboembòlica venosa, l'heparina de baix pes molecular (HBPM) és clarament efectiva i ben tolerada respecte al règim profilàctic estandaritzat amb heparina no fraccionada (HNF) a causa de les seves característiques ja mencionades amb anterioritat, de les quals destaquen la seva major biodisponibilitat, semivida més llarga, millor perfil de seguretat i absència de seguiment de laboratori ⁽²⁰⁾.

Quan s'administra per trombopofilaxi, tant l'HFN com l'HBPM s'administren per via subcutània. La dosi d'HNF és de 5.000 UI cada 8-12 hores o 7.500 UI cada 12 hores. En general, no es requereix un seguiment de l'efecte anticoagulant

d'ambdues heparines ja que en dosis baixes tenen poc efecte sobre el temps parcial de tromboplastina (TPT). Tanmateix, si fos necessari caldria mesurar l'anti-Xa plasmàtic per determinar l'activitat anticoagulant en el plasma mitjançant l'avaluació de la inactivació del factor-Xa i la trombina per acció de l'antitrombina. Aquesta supervisió, entre d'altres, s'indica majoritàriament en col·lectius de risc com les dones embarassades, pacients amb pes corporal extrem, pacients amb insuficiència renal i pacients amb risc de patir complicacions hemorràgiques, pel que és imprescindible abans d'iniciar qualsevol teràpia anticoagulant conèixer l'estat de la persona mitjançant una avaluació exhaustiva de la seva història clínica per conèixer els factors que contribueixen tant al desenvolupament d'una malaltia tromboembòlica venosa com a l'aparició de complicacions de la teràpia anticoagulant.

Respecte a l'efectivitat de l'HBPM, existeixen multitud d'estudis que afirmen els beneficis d'aquest fàrmac com a tromboprolíctic. Alguns resultats d'assaig clínics controlats-aleatoritzats han demostrat que les HBPM subcutànies tenen efectes profilàctics, eficàcia i risc de sagnat similars a la HNF, en pacients sotmesos a cirurgia general, incloses les oncològiques (Akn EA et. al. 2008). Un altre metanàlisi sobre l'eficàcia i la seguretat de les heparines per a la prevenció de tromboembolisme venós en pacients amb malalties agudes (Alikhan et al., 2014), entre els 16 estudis reportats es conclou una reducció de la incidència de trombosi amb una disminució lleugera en el grup de l'heparina de baix pes molecular (HBPM) amb respecte al grup de l'heparina no fraccionada (HNF). Tanmateix, no s'observa cap diferència significativa en la incidència d'embòlia pulmonar entre ambdues heparines ⁽²²⁾.

D'altra banda, cal entendre la dosificació d'aquest fàrmac. Segons varies guies clíniques ⁽²¹⁾⁽²³⁾, abans d'iniciar l'administració d'HBPM cal obtenir els següents paràmetres: pes corporal total per calcular la dosificació adequada al pacient; creatinina sèrica basal, per valorar la funció renal; hemograma complet o complet blood count (CBC), per obtenir informació bàsica sobre les cel·lules sanguínies, especialment glòbuls vermells, blancs i plaquetes; temps de protrombina (TP) i el temps parcial de tromboplastina (TPT) per valorar el perfil de coagulació del pacient. Un cop valorada la persona, indicant-se el tractament

anticoagulant, les guies suggereixen una dosificació diària, excepte persones amb insuficiència renal greu que cal monitoratge per l'alt risc hemorràgic.

En alguna guia s'afirma que l'ús d'un nomograma per guiar l'ajust de la dosi d'heparina augmenta la proporció de pacients que reben una anticoagulació adequada basada en l'assoliment d'una aplicació terapèutica. Tanmateix, amb nomogrames també es produeixen TPT no terapèutics en més del 25% del pacients en assaig clínics ⁽²³⁾. En aquest context, l'algoritme de dosificació pot ser basat en el pes del pacient o en dosis fixes, tot i que no s'ha trobat informació actualitzada en els principals estudis sobre el tractament o profilaxis del TEV. En un estudi d'un sol centre, Crichshank et al. va avaluar el rendiment del nomograma d'ajust de la dosi calculant la taxa d'èxit de cada recomanació d'ajust de la dosi d'heparina en funció de l'interval de TPT i es van utilitzar els resultats per modificar l'algoritme d'ajust de la dosi.

Actualment sembla que no hi ha estudis disponibles que comparen diferents algoritmes d'ajust de la dosi d'heparina però amb el context pandèmic actual generat per la covid-19 i la estreta relació amb la malaltia tromboembòlica venosa, ha augmentat l'interès sobre la tromboprofilaxi i els diferents anticoagulants, essent la heparina de baix pes molecular segons varis autors **xx** **x**, la més indicada en la pràctica clínica. Estudis recents ⁽²²⁾⁽²⁴⁾ proposen l'ús de l'HBPM per a tots els pacients excepte aquells amb insuficiència renal greu. El tractament anticoagulant proposat és amb 5.000 o 7.500 ui d'HNF dues vegades al dia (Thachil et al. 2020; Cohoon et al. 2020) mentre que altres autors suggereixen l'ús d'una estratègia tromboprofilàtica amb HBPM a dosis baixes o intermèdies una vegada al dia amb 4.000 ui o dues, si l'IMC > 30Kg/m² (Fogarty et al. 2020; Cohoon et al. 2020; Spyropoulos et al. 2020).

En resum, es suggereix en tots els pacients, inclosos els de pes extrem, la dosificació d'heparina es basa en el pes corporal total, essent indicada la HNF per a pacients de <40Kg i per a pacients obesos, l'HBPM preferiblement d'1mg/kg per sobre de la dosi estàndard d'1'5mg/Kg al dia ⁽²³⁾.

Tanmateix, varis estudis fan referència a la efectivitat combinada. Aquesta la conformen una serie de mesures generals que complementen la profilaxis farmacologica amb HBPM. Les mesures generals basicament tenen l'objectiu de reduir els factors de risc del pacient i inclou: mobilització i exercici físic, hidratació i mètodes mecànics. La immobilitat augmenta el risc de patir TEV aproximadament deu vegades. Un metanàlisi d'assaig controlat-aleatoritzat on els pacients incloses mantenien un repòs al llit per a diverses afeccions mèdiques, no es va troba cap evidència del seu benefici per a qualsevol condició, pel que molts autors coincideixen amb que cal mantenir fomentar la mobilitat i l'exercici físic, sobretot de les extremitats inferiors, en els pacients immobilitzats per reduir el risc de TEV ⁽²¹⁾⁽²⁵⁾.

Amb respecte a la hidratació, la hemoconcentració augmenta la viscositat de la sang i redueix el flux sanguini, especialment a les extremitats inferiors de pacients immobils, pel que cal mantenir una hidratació adequada per afavorir la circulació sanguinia en general. D'altra banda, els mètodes mecànics de tromboprofilaxi funcionen augmentant la velocitat mitjana del flux sanguini, sobretot de les extremitats inferiors per reduir l'estasi venòs. Aquestes, inclouen:

- Mitges antiembòliques: són peces de punt per a hospitals que s'utilitzen amb el propòsit de reduir i distribuir correctament la càrrega venosa, indicada principalment per aquells que han estat immobilitzats durant molt de temps.
- Dispositius de compressió pneumàtica intermitent: és un sistema de compressió pneumàtica intermitent que ajuda en la prevenció de la trombosi venosa profunda, augmentant el flux sanguini en les extremitats inferiors ⁽²¹⁾.

La malaltia tromboembòlica venosa i la Covid-19

La pandèmia activa actual generada pel SARS-COV-2, ha demostrat un alt potencial trombogènic. Inicialment es reconeixia com una infecció respiratòria amb pneumònia i síndrome de distrés respiratori de l'adult però darrerament ha demostrat ser una malaltia sistemàtica en la qual, es produeix un compromís difús de l'endoteli vascular i una intensa resposta inflamatòria, essent ambdós

factors responsables de produir una coagulopatia caracteritzada per l'elevada tendència a la trombosis venosa, de la microcirculació i en menor mesura, l'arterial ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

La malaltia del SARS-CoV-2 ha mostrat una historial natural d'una duració aproximada de \pm 4 setmanes, de les quals la primera correspon al període d'incubació i les següents, segons evolució, corresponen a la fase aguda i convalescència de la malaltia. Segons la classificació clínica descrita pel SARS-CoV-2, existeixen 4 estadis de la malaltia: estadi lleu que correspon a pacients asimptomàtics o símptomes clínics lleus; estadi moderat amb febre i símptomes respiratoris i signes de pneumònia en les proves d'imatge; i estadi greu amb dificultat respiratòria important requerint ventilació mecànica i cures intensives. Aquests criteris defineixen el destí del pacient: confinament domiciliari, hospitalització general o en unitat de cures intensives.

A l'Equador, malgrat no disposar de dades oficials, han reportat morts súbdites aparentment secundàries a esdeveniments tromboembòlics venosos en pacient diagnosticats de covid-19 en confinament domiciliari. Altres revisions retrospectives han mostrat també presència de coagulopatia intravascular disseminada (CID) fins al 71% de les autòpsies de casos valorats. A més, en varis articles, s'afirma que la coagulopatia induïda per covid-19 (CIC) determina un elevat risc de tromboembolisme venós, malgrat l'ús de trombopofilaxi farmacològica, especialment en pacients que requereixen cures intensives ja que de tots els esdeveniments tromboembòlics, s'estima que de 50 a 60% ocorren en context d'una hospitalització ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

Adicionalment, els pacients diagnosticats de covid19, presenten un espectre clinic que va des de l'absència de simptomatologia fins al xoc sèptic mortal. La transició de gravetat en pacients amb covid19 pot ser causat per una tempestes de citocines i un augment de la hipercoagulabilitat, que juntament amb altres factors més mundans com la immobilització, mals hàbits alimentaris, edat avançada, etc, poden categoritzar-se com a pacients d'alt risc de trombosis i es recomana oferir trombopofilaxi immediata amb HBPM per evitar esdeveniments trombòtics i danys orgànics. Aquesta recomanació, recentment publicada a la

guia pre-eliminar sobre la detecció de la Societat Internacional sobre Trombosi i Hemostàsia (ISTH) i tractament de la coagulopatia en COVID-19, descriu també una estratificació del risc en l'admissió de pacients covid-19 i suggereix que els pacients amb un D-dimer elevat (augmentat de 3 a 4 vegades) haurien d'ingressar a l'hospital i iniciar amb anticoagulants profilàctics, tret que estigui contraindicada ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾.

En humans, l'ARNm del receptor ACE2 s'expressa en pràcticament tots els òrgans, inclosos el cor i els vasos sanguinis. Els estudis d'immunohistoquímica han demostrat que els receptors CAE2 no només són presents a l'endoteli de venes i arteries, sinó també a les cèl·lules de la musculatura llisa i les mucoses. En condicions normals, l'endoteli evita la coagulació de la sang proporcionant una superfície antitrombòtica que afavoreix també a fibrinòlisi. El dany de les cèl·lules endotelials secundàries a la unió viral als seus receptors ACE2, afavoreix la inflamació aguda i el desenvolupament d'una superfície endovascular trombòtica. La regulació a la baixa dels receptors ACE2 després de la infecció viral és ara un fenomen ben reconegut en la covid-19 amb el resultat d'augmentar els nivells d'angiotensina 2, nivells els quals afavoreixen l'apoptosi endotelial i la vasoconstricció que condueixen a hipòxia regional i progressió de la inflamació. Les citocines inflamatòries juntament amb la lesió endotelials, regulen l'expressió del factor tissular i condueixen a l'estat protrombotic ⁽²⁵⁾.

Segons aquestes dades, moltes persones afectades per la covid-19 desenvolupen una coagulopatia clínicament significativa. A més de les proves de laboratori, com el temps de protrombina, el temps parcial de tromboplastina, el D-dimer i el fibrinogen sèric elevats que concideixen amb una coagulopatia consumitiva de molts exàmens postmortem de pacients positius, diversos informes indiquen unes estimacions d'incidència que oscil·len entre 8% i 54% dels casos, significativament superiors a dades de pacients crítics amb grip H1N1 del 2% o amb sèpsia, del 5%. Informes d'ictus en pacients infectats per SARS-CoV-2 també suggereixen hipercoagulabilitat. Recentment, un estudi postmortem de 12 pacients positius per covid-19 va trobar trombosi en el 58% dels casos, dels quals el 25% podria ser responsable de la defunció ⁽²⁸⁾.

En un estudi de 1.099 persones covid positives de 552 hospitals a la Xina, va destacar una alta freqüència del D-dímer elevat en el 46'4% dels casos que, investigant a fons la seva influència sobre el risc trombòtic examinant específicament la presència de pacients amb trombosi, es va identificar una taxa notablement alta. Aquest estudi va incloure pacients amb diferents graus de severitat. En una avaluació retrospectiva de 138 pacients, on es valora el risc trombòtic amb l'escala de predicció PADUA i el risc de sagnat, un total de 16'67% de la majoria de pacients eren malalts amb un alt risc d'esdeveniment trombòtic identificat, dels quals el 17'3% van ser diagnosticats de TVP malgrat l'ús de trombopofilaxi recomanada per pautes. Aquesta TVP es va diagnosticar per ecografia de 3 a 18 dies després de l'ingrés hospitalari. A més, aquests criteris van continuar augmentant en malalts crítics i va conduir a valors de puntuació significativament més alts, concloent que els pacients amb pneumònia COVID-19 també presenten un risc elevat de patir pneumònia i embòlia pulmonar i un valor creixent de D-dímer que facilita el diagnòstic d'un esdeveniment tromboembòlic.

En aquest context, el fàrmac de primera elecció en pacients hospitalitzats amb covid-19 es l'heparina de baix pes molecular (HBPM). El seu efecte consisteix en inhibir la producció i activitat de la trombina, a més de presentar un efecte antiinflamatori, antiviral, antiangiogènic, antineoplàsic i antimetastàtic.

La utilitat de l'heparina com a anticoagulant en COVID-19 es va plantejar per primera vegada mitjançant un informe retrospectiu de 449 pacients amb COVID-19 de Wuhan, Xina, on la profilaxi en pacients mèdics és relativament poc freqüent a causa d'una baixa incidència de TEV. En aquesta cohort, 350 pacients no van rebre cap teràpia amb heparina (ni amb dosis profilàctiques ni amb dosis altes), mentre que 99 havien rebut dosis profilàctiques d'heparina amb dosis baixes. Els pacients amb un D-dímer elevat (> 6 vegades més alt que el límit superior del normal) o puntuacions elevades de coagulopatia induïda per la sèpsia que van rebre heparina profilàctica, van tenir un 20% de mortalitat inferior als pacients que no ⁽²⁴⁾.

Més enllà de l'anticoagulació, existeix evidència de que hi pot haver mecanismes d'acció beneficiosos alternatius per a l'heparina en pacients amb COVID-19, inclosa l'activitat antiviral directa del SARS-CoV-2. De manera similar als virus relacionats amb el coronavirus respiratori agut greu (SARS-CoV) i el coronavirus de la síndrome respiratòria de l'Orient Mitjà (MERS-CoV), es creu que la fusió i entrada de cèl·lules hostes s'aconsegueix en la infecció per SARS-CoV-2 mitjançant la unió del proteïna espiga viral per allotjar receptors de l'enzim 2 de conversió de l'angiotensina (ACE2). Els cofactors d'aquesta unió s'entenen de manera incompleta per al SARS-CoV-2; tanmateix, estudis in vitro han demostrat que l'heparan sulfat de la superfície cel·lular (la classe de glicosaminoglicanos que compon l'heparina) és essencial per a l'entrada i la infectivitat amb el coronavirus humà NL63 i el SARS-CoV. Es creu que el sulfat d'heparina interactua amb la proteïna espiga com a coreceptor de molècules d'adhesió, que pot ser el primer pas per facilitar la interacció del SARS-CoV i el receptor ACE2.

Recentment s'ha descobert que concordant amb altres coronavirus, la proteïna espiga SARS-CoV-2 també interactua amb sulfat d'heparina i amb una afinitat més alta que les proteïnes espiga SARS-CoV o MERS-CoV. En aquest estudi de Kim et al. La proteïna espiga SARS-CoV-2 va demostrar una unió extremadament forta (i gairebé irreversible) a l'heparina.

Se sap també que l'heparina té efectes antiinflamatoris, tant a nivell vascular com respiratòri, fet que podria reduir la inflamació associada a la covid-19. L'heparina s'uneix i modula l'activitat de moltes proteïnes que intervenen en la inflamació, incloses la IL-8, el factor de creixement plaquetari 4 (PGF4), el factor 1a derivat de l'estroma, l'elastasa de neutròfils, la P-i la L-selectina, CD11b / CD18, la principal proteïna bàsica (MBP) i proteïna catiónica eosinòfila (ECP). Els efectes antiinflamatoris de l'heparina i els seus fragments constituents de glucosaminoglicà heparin sulfat es divideixen en dos mecanismes generals:

- o Amortiment de la inflamació mitjançant la interacció amb proteïnes proinflamatòries.
- o Prevenció de l'adherència i l'afluència de cèl·lules inflamatòries a una zona malalta.

Hi ha innumbrables estudis que han demostrat que l'heparina pot esmoreir la inflamació gràcies a la seva interacció amb els mediadors inflamatoris clau. Clínicament, l'ús de l'heparina com a agent antiinflamatori ha mostrat evidències limitades de beneficis en malalties humanes, incloses malalties inflamatòries de l'intestí, asma, malalties reactives de les vies respiratòries i síndrome coronària aguda. Malgrat aquesta evidència clínica, l'heparina no ha estat aprovada per l'Administració federal de medicaments dels EUA com a antiinflamatori directe per a cap afecció mèdica (28).

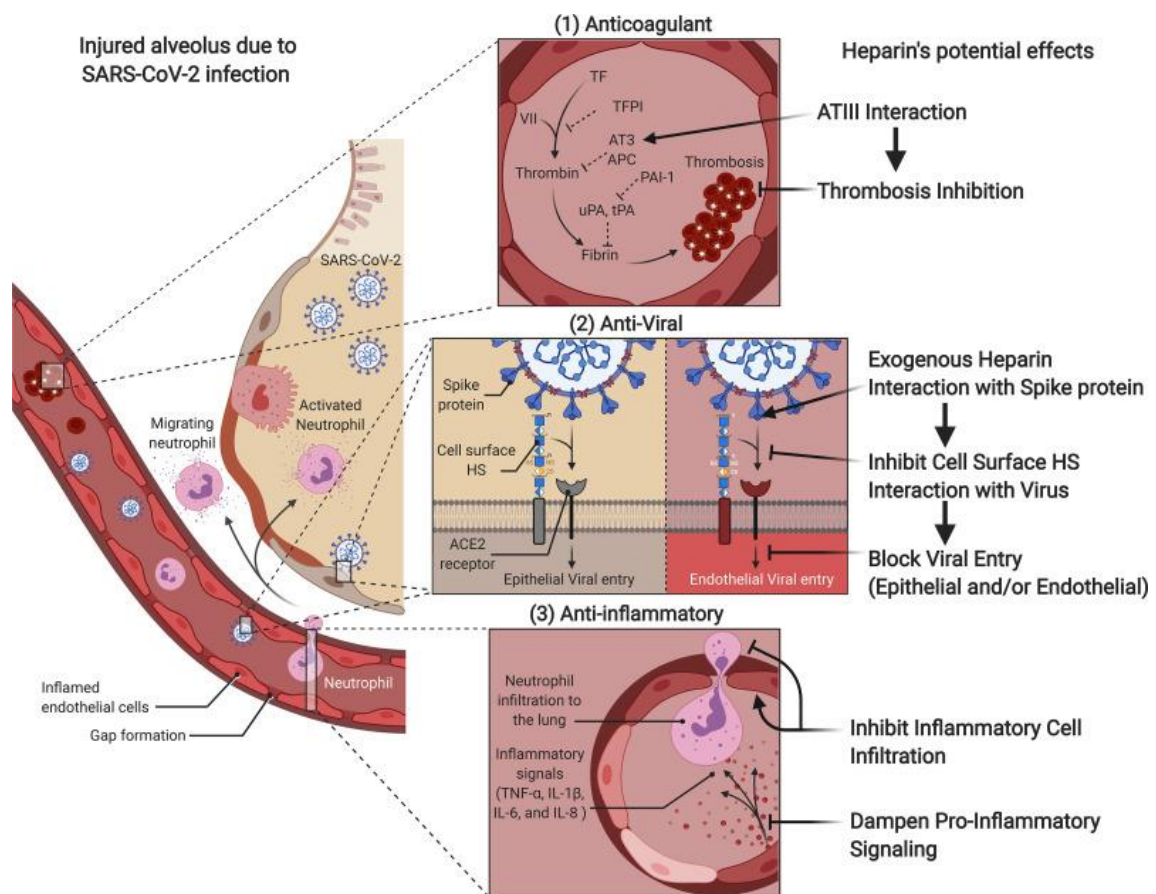


Figura 2: Resum dels possibles efectes terapèutics de l'heparina en la malaltia del coronavirus 2019 (COVID-19).

1) La funció clàssica de l'heparina com a anticoagulant, a través de la seva interacció amb l'antitrombina-III (AT3), pot resultar beneficiosa a causa de l'alta prevalença de coagulopatia i la trombosi clínicament significativa de la malaltia.

2) Es creu que l'entrada del coronavirus 2 de la síndrome respiratòria aguda greu (SARS-CoV-2) a les cèl·lules endotelials i epitelials depèn de la seva interacció amb l'heparin sulfat de la superfície cel·lular; per tant, l'heparina (o medicaments sintètics similars a l'heparina sintèticament dissenyats) pot inhibir aquesta interacció i bloquejar l'entrada de virus.

3) Finalment, l'heparina ha conegut efectes antiinflamatoris que poden aportar beneficis al COVID-19 (28).

En resum, es poden presentar 3 situacions en les que es requereixi l'administració de l'HBPM com a tromboprolíctic atenent al estadi de la malaltia en la que es troba el pacient:

a) Tromboprolíctics en pacients amb covid-19 hospitalitzats a unitat d'aguts.

Si són pacients sense sospita de malaltia tromboembòlica venosa, es recomana administrar dosis profilàctiques en funció de les necessitats del pacient. En aquest cas s'aconsella aplicar l'escala de coagulopatia induïda per sepsis (SID) proposada per la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia el 2017, definint-lo com estadi prèvi a la coagulació intravascular disseminada (CID) en pacients sèptics. Aquesta escala determina el risc de mortalitat associat al valor de l'IRN i la fallida multiorgànica. La seva aplicació en pacients hospitalitzats ajuda a adaptar la dosi en la tromboprolíctics farmacològica.

Un altre paràmetre interessant és el valor del dímer-D que, en condicions normals, pot ser predictor d'esdeveniment tromboembòlics venosos quan $\geq 1000\mu\text{g/ml}$. Si supera aquest valor, és indicatiu de rebre dosis superiors de tromboprolíctics essent obligatori també comprovar clínicament la possibilitat de patir una trombosi venosa profunda o embòlia pulmonar, segons escales de risc com la de WELLS TVP, WELLS modificada EP o Escala de risc de sangrat RIETE.

b) Tromboprolíctics en persones amb covid-19 hospitalitzades a la unitat de cures intensives.

Aquesta tipologia de pacients amb requeriments de maneig en la unitat de cures intensives, presenten una incidència acumulada de complicacions tromboembòliques del 25% als 7 dies d'ingrés i augmenta fins al doble, els següents dies. De manera general, sembla que evidencien una major freqüència d'esdeveniments tromboembòlics venosos respecte a altres afeccions agudes en adults, concretament d'un 12% davant d'un 2% habitual. Per aquest motiu, entre d'altres, l'anticoagulació és la decisió idònea en aquestes circumstàncies, excepte si existeix alguna contraindicació important com la presència de sangrat actiu o hemorràgia greu dins les 24-48h, complicacions quirúrgiques evidents, entre

d'altres situacions que requereixen d'una avaluació prèvia, com per exemple valorar el risc de sagnat amb l'escala RIETE, entre d'altres.

c) Tromboprofilaxi ambulatoria en pacients amb covid19.

S'aconsella pel maneig d'aquesta tipologia de pacients aplicar escales de valoració de risc d'esdeveniment tromboembolic venos, com l'escala PADUA que estima una incidència del 0'3% quan la puntuació va del 0 a 3 punts i de l'11% quan és superior a 4 punts indicant la necessitat d'etromboprofilaxi farmacològica. Un altre escala és l'anomenada IMPROVE que indica el risc de patir-ne quan la puntuació total ≥ 7 punts, indicant profilaxi farmacològica així com la presa de mesures mecàniques complementaries.

**En el pacient ambulatori, la administració parenteral podria limitar l'adherència del tractament, ja que s'ha de tenir en compte la medicació habitual del pacient junt amb les característiques personals (antecedents patològics, autonomia, etc) pel que en aquest cas és justificable l'ús d'anticoagulants orals directes com l'apixaban, dabigatran, entre d'altres (26). Alguns autors, consideren necessari el tractament amb heparina fins a 45 dies després de l'alta hospitalària (Paranpje et al., 2020) però encara no hi ha resultats per corroborar aquesta hipotesi ja que molts assaigs clínics sobre la covid19 i el camp de la tromboprofilaxis, segueixen en curs ⁽²²⁾.

DISCUSSIÓ

La majoria d'autors considerats en aquesta revisió, coincideixen i reconeixen la heparina de baix pes molecular (HBPM) com l'anticoagulant d'elecció en la pràctica clínica actual. Alguns, com Onishi A. et al.⁽¹⁴⁾, Camporese G, i Bernardi E.⁽²⁰⁾, que comparen les propietats i aplicacions de l'heparina no fraccionada amb respecte la de baix pes molecular, afirmen que aquesta última presenta millors característiques de les quals destaquen la seva major biodisponibilitat, semivida més larga, millor perfil de seguretat i absència de seguiment de laboratori. Altres estudis com els de Ribes A. et al.⁽²²⁾ i Smythe MA, et. al.⁽²³⁾, però, no consideren significatives les diferències entre ambdues heparines pel que ambdues poden ser utilitzades a la pràctica clínica.

Respecte a la tècnica d'administració de l'heparina de baix pes molecular, sobre aquesta no s'ha trobat evidència ni estudis actualitzats que en parlen. R. Jareño-Collado et al.⁽¹⁵⁾ fan menció de varis estudis anteriors al limit temporal considerat en aquest estudi que la discuteixen i intenten relacionar l'aparició d'efectes adversos com hematomes i equimosis amb la tècnica d'administració subcutània d'heparina. En aquest context, afirmen que l'administració d'enoxaparina subcutània profilàctica a la zona abdominal produeix menys hematoma a les 72h que l'administrada en el braç, fet amb el qual coincideixen altres autors, a més de fer menció del dolor i l'efecte del fred per minimitzar-lo ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾. Cal però, mencionar que tots els estudis revisats ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾ coincideixen amb l'administració d'aquest fàrmac per via subcutània.

En termes d'efectivitat, varis articles realitzats per Camporese G. i Bernardi E.⁽²⁰⁾, Ribes A. et al.⁽²²⁾ i Rivera-Núñez MA, et al.⁽²⁹⁾ reconeixen l'existència d'alt risc de patir un esdeveniment tromboembòlic i afirmen que l'heparina de baix pes molecular, és l'anticoagulant d'elecció pel seu tractament i profilaxi. A més, alguna guia, com l'elaborada per la Xarxa Escocesa de Guies Intercol·legials ⁽²¹⁾ afirma i recull evidència sobre l'existència de risc de TVE en les primeres 12 setmanes després d'una hospitalització per cirurgia. Tanmateix, varis estudis ⁽¹⁵⁾⁽¹⁸⁾ malgrat les troballes no presenten dades significatives per corroborar aquesta afirmació. Francisco Samaniego ⁽²⁷⁾ en aquest context, afirma que d'entre el 50 al 60% dels esdeveniments tromboembòlics es desenvolupen en el

context d'una hospitalització pel que recomana la tromboprofilaxi farmacologica amb heparina de baix pes molecular entre 6 i 14 dies, estrategia la qual demostra disminuir fins a un 60% la incidència d'esdeveniments tromboembòlics en pacients majors de 40 anys hospitalitzats per alguna condició mèdica aguda i amb factors de risc de trombosi.

Un metanàlisi sobre l'eficàcia i la seguretat de les heparines per a la prevenció de tromboembolisme venós en pacients amb malalties agudes (Alikhan et al., 2014), entre els 16 estudis reportats es conclou una reducció de la incidència de trombosi amb una disminució lleugera en el grup de l'heparina de baix pes molecular (HBPM) amb respecte al grup de l'heparina no fraccionada (HNF)⁽²²⁾.

D'altra banda, alguna guia ⁽²¹⁾ fa referència a l'efectivitat combinada. No només reconeix la heparina de baix pes molecular com a tromboprofilàctic sinó que cal seguir una serie de mesures generals que en fomenten l'efectivitat per aconseguir reduir la incidència dels esdeveniments tromboembòlics. Aquestes mesures, detallades anteriorment, inclou mètodes mecànics, la hiratació i la mobilitat precoç per afavorir el flux sanguini en persones hospitalitzades.

Tanmateix, malgrat la presència de pocs estudis actualitzats o amb mostra significativa sobre la heparina de baix pes molecular com a tromboprofilàctic i la tècnica d'administració, actualment ha augmentat l'interès pel fàrmac i les seves propietats que, a part de ser un anticoagulant utilitzat a la pràctica clínica des de fa un segle, presenta propietats antiinflamatories i antivirals evidents en varis articles recents ⁽¹⁴⁾⁽²²⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁸⁾.

Aquest interès és degut a la relació evident entre la malaltia tromboembòlica venosa i la covid-19. Varis autors ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁸⁾ coincideixen amb l'existència d'un elevat risc de tromboembolisme venós en pacients afectats per la covid-19 degut al poder trombogènic d'aquesta nova infecció, pel que molts articles recuperats durant la cerca i no utilitzats en aquesta revisió, són estudis en curs que pretenen corroborar aquesta relació i l'efectivitat de tromboprofilaxi amb l'heparina de baix pes molecular en persones hospitalitzades. A més, algun estudi revisat descriu la propietat antiviral de l'heparina de baix pes molecular, fet que podria ser clau pel maneig de la covid-19 en els pacients hospitalitzats.

Limitacions

Pel que fa les limitacions d'aquest estudi, en destaca la manca d'informació actualitzada tot i que recentment ha augmentat l'interès dels investigadors per la relació existent entre la malaltia tromboembòlica venosa (MTV) i la Covid-19.

Una altra limitació a destacar, sobretot durant la cerca d'evidència científica amb respecte a la tècnica d'administració d'heparina de baix pes molecular, és que la majoria d'estudis es desvien del propòsit d'aquesta revisió o no són dades ni actualitzades ni significatives per poder fer afirmacions sòlides.

Aplicabilitat

Amb respecte l'aplicabilitat d'aquest estudi, els resultats obtinguts indiquen la necessitat d'investigar més en l'àmbit de la tromboprolaxi. Per una banda per ser una pràctica infermera habitual, l'administració d'heparina de baix pes molecular per via subcutània als pacients hospitalitzats i els efectes adversos habituals que comporta, i per l'altre, la incidència de la malaltia tromboembòlica venosa (MTV) encara existent a l'actualitat, sobretot per la relació recent que presenta amb la Covid-19. Per aquest motiu, probablement si el mateix estudi es realitza en un parell d'anys més endavant, es podrien confirmar les troballes amb estudis més significatius, per tal d'actualitzar els protocols o guies de pràctica clínica infermera actuals amb respecte aquesta tècnica i formar les noves generacions amb informació científica de qualitat i actualitat.

CONCLUSIONS

Aquesta revisió bibliogràfica reforça la necessitat de seguir investigant l'heparina de baix pes molecular com a profilàctic d'elecció en la malaltia tromboembòlica venosa, sobretot per l'existència de varis estudis que corroboren la seva relació amb la nova infecció pel coronavirus 2 que ha originat l'actual pandèmia mundial i la consegüent morbiditat-mortalitat per les complicacions que comporta, de les quals destaquen, els esdeveniments tromboembòlics que determinen un risc sobreafegit pel pacient hospitalitzat.

Pel que fa a la revisió de les característiques i tècnica d'administració de l'heparina de baix pes molecular, s'han aconseguit articles dins el límit de 12 anys establert en aquesta revisió però encara es requereixen investigacions més actualitzades per acabar de detallar la tècnica correcta d'administració i la seva relació amb l'efectivitat del fàrmac.

D'altra banda, en la revisió de l'abordatge terapèutic de la malaltia tromboembòlica venosa (MTV), s'ha aconseguit informació rellevant que respon directament a l'objectiu proposat, afirmant d'aquesta manera l'efectivitat de l'heparina de baix pes molecular (HBPM) com a anticoagulant d'elecció en el maneig d'aquesta patologia, tant a nivell profilàctic com de tractament.

Finalment, també s'ha pogut comprovar el poder trombogènic de la covid-19 a través de varis estudis recents que l'indiquen com a factor predisposant a patir un esdeveniment tromboembòlic al llarg de la hospitalització o inclòs, setmanes després de l'alta, fet molt important que torna a indicar la necessitat d'investigar en l'àmbit de la tromboprofilàxi amb estudis més significatius.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Del Campo Martín A. Estudio sobre la enfermedad tromboembolica venosa en España [Internet]. 2006 [citad 17 maig 2021]. p. 84. Disponible a: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/estudio-etv.pdf>
2. Capitán MCF. Epidemiología de las enfermedades tromboembólicas: fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa y síndrome coronario agudo. Med Clin (Barc) [Internet]. 1 octubre 2012 [citad 17 maig 2021];139(SUPPL.2):4-9. Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-epidemiologia-enfermedades-tromboembolicas-fibrilacion-auricular-S0025775312700349>
3. Instituto Nacional de Estadística de España. Defunciones por comunidad y ciudad autónoma de residencia, causas (lista reducida), sexo y edad . [Internet]. 2018 [citad 17 maig 2021]. Disponible a: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p417/a2018/l0/&file=02001.px&L=0>
4. Morales M M, Arboleda R L, Bello E A. Anticoagulación en enfermedad tromboembólica venosa. Rev Chil Cardiol [Internet]. agost 2019 [citad 17 maig 2021];38(2):122-31. Disponible a: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602019000200122&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev habana ciencias médicas [Internet]. 2020 [citad 17 maig 2021];19. Disponible a: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005
6. University of Glasgow. Evidence review Assessment of COVID-19 in primary care. Scotland; 2021.
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res [Internet]. 1 juliol 2020 [citad 17 maig 2021];191:145-7. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/>

8. Salisbury R, Iotchkova V, Jaafar S, Morton J, Sangha G, Shah A, et al. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. *Blood Adv* [Internet]. 22 desembre 2020 [citat 17 maig 2021];4(24):6230-9. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351117/>
9. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [citat 17 maig 2021]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG89>
10. Rocha Hernando E. History of heparin. *Angiologia* [Internet]. 1 setembre 2014 [citat 17 maig 2021];66(5):277-8. Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-articulo-historia-heparina-S0003317014001199>
11. Cotrina Pereyra R. La Heparina, el antitrombótico universal cumple un siglo salvando vidas humanas. *Rev Soc Peru Med Interna* [Internet]. 2016 [citat 17 maig 2021];29:86-8. Disponible a: <https://www.medicinainterna.net.pe/?q=node/21>
12. Casamitjana i Cucurella N. Anticoagulantes inyectables. Heparinas | *Farmacia Profesional*. Elsevier [Internet]. 2001 [citat 17 maig 2021];15:74-83. Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-anticoagulantes-inyectables-heparinas-13013454>
13. Vallejos Narváez Á, Benavides AB, Domínguez Salgado MDM, Cuervo Medina MP, Fajardo Granados DE, Quiroga Luque CA, et al. Perfil de uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados, interacciones farmacológicas y reacciones adversas identificadas. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas* [Internet]. 1 gener 2020 [citat 17 maig 2021];49(1):137-58. Disponible a: www.farmacia.unal.edu.co
14. Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci - Landmark* [Internet]. 1 juny 2016 [citat 4 abril 2021];21(7):1372-92. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100512/>
15. Jareño-Collado R, Sánchez-Sánchez MM, Fraile-Gamo MP, García-Crespo N, Barba-Aragón S, Bermejo-García H, et al. Formación de equimosis y/o hematoma tras la administración profiláctica de enoxaparina subcutánea en abdomen o brazo en pacientes críticos. *Enferm Intensiva*. 1 gener 2018;29(1):4-13.

16. Vidal Vademecum Spain. Enoxaparina [Internet]. 2018 [citat 17 maig 2021]. Disponible a: <https://www.vademecum.es/principios-activos-enoxaparina-b01ab05>
17. Zhu L, Li M, Liu Y. Intravenous Administration of Low-Molecular-Weight Heparin [Internet]. Vol. 26, American Journal of Therapeutics. Lippincott Williams and Wilkins; 2019 [citat 5 maig 2021]. p. E426-8. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30893069/>
18. Cengiz Z, Özkan M. Comparison of abdominal and arm areas in patients receiving subcutaneous heparin in terms of development of pain, hematoma, and ecchymosis. J Vasc Nurs [Internet]. 1 desembre 2018 [citat 4 abril 2021];36(4):208-15. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30458944/>
19. Wang H, Guan J, Zhang X, Wang X, Ji T, Hou D, et al. Effect of Cold Application on Pain and Bruising in Patients With Subcutaneous Injection of Low-Molecular-Weight Heparin: A Meta-Analysis [Internet]. Vol. 26, Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. SAGE Publications Inc.; 2020 [citat 17 maig 2021]. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32372652/>
20. Camporese G, Bernardi E. Low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis [Internet]. Vol. 15, Current Opinion in Pulmonary Medicine. Curr Opin Pulm Med; 2009 [citat 5 maig 2021]. p. 443-54. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19593139/>
21. Xarxa Escocesa de Guies Intercol·legials. Prevention and management of venous thromboembolism A national clinical guideline [Internet]. Escòcia; 2010 [citat 17 maig 2021]. Disponible a: www.sign.ac.uk.
22. Ribes A, Vardon-Bounes F, Mémier V, Poette M, Au-Duong J, Garcia C, et al. Thromboembolic events and Covid-19. Adv Biol Regul. 1 agost 2020;77:100735.
23. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 1 gener 2016 [citat 4 abril 2021];41(1):165-86. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780745/>
24. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation [Internet]. Vol. 26, Clinical and Applied

- Thrombosis/Hemostasis. SAGE Publications Inc.; 2020 [citat 4 abril 2021].
Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32677459/>
25. Arigondam AK, Hakeem AR, Reddy MS, Rela M. An Evidence-based Protocol for Minimising Thromboembolic Events in SARS-CoV-2 Infection. Arch Med Res [Internet]. 10 novembre 2020 [citat 4 abril 2021]; Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33423804>
26. Benalcázar Freire JF, Tipantaxi Flores SS, Benítez Guerrero MA. SARS-CoV-2 and venous thromboembolic disease. Not everything is new. Angiologia [Internet]. 2020 [citat 17 maig 2021];72(6):286-97. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00173>
27. Samaniego F, Conte G. Infección por SARS-CoV-2. Una nueva enfermedad endotelial trombo-inflamatoria.
28. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langou t-Astri CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: Current evidence and future possibilities [Internet]. Vol. 319, American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology. American Physiological Society; 2020 [citat 4 abril 2021]. p. L211-7. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519894/>
29. Rivera-Núñez MA, Tung-Chen Y, Álvarez MCH, Díaz MQ, Virto AMM, Santos-Olmo RT. A prospective study of the adequacy in the tromboprofilaxis in patients admitted in a short-stay unit [Internet]. Vol. 72, Angiologia. ARAN Ediciones S.A.; 2020 [citat 19 maig 2021]. p. 219-28. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00105>

ANNEXES

Annex 1: Escales de valoració: PADUA i IMPROVE

ESCALA IMPROVE – TEV	
Factor de risc	Punts
MTV prèvi	3
Trombofilia coneguda	2
Paràlisi de membres inferiors	2
Càncer actiu o previ en darrers 5 anys	2
Movilitat reduïda major d'1 dia	1
Internació en cures intensives o unitat coronària	1
Edat > 60 anys	1

* MTV= malaltia tromboembòlica venosa

0-1: risc baix

2-3: risc moderat

4 o >: risc alt

ESCALA PADUA	
Factor de risc	Punts
Movilitat reduïda	3
Càncer actiu	3
MTV prèvia (no tromboflebitis superficial)	3
Trombofilia coneguda	3
Cirurgia o traumatisme en el darrer mes	2
Edat > 70 anys	1
Insuficiència cardíaca o respiratòria	1
ACV o IAM	1
Tractament hormonal actual	1
Obesitat (IMC > 30Kg/m2)	1
Infecció aguda o malaltia reumàtica	1

*MTV= malaltia tromboembòlica venosa

ACV= accident cerebrovascular

IAM= infart agut de miocardi

Una puntuació ≥ 4 defineix alt risc de tromboembolisme venòs (TEV)