



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



## Documento di indirizzo sull'uso degli anticoagulanti in pazienti COVID-19 ospedalizzati.

A cura di Annalisa Capuano, Società Italiana di Farmacologia, Unità di Crisi SIF su SARSCoV-2  
15 aprile 2020

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

La malattia di coronavirus-2019 (COVID-19) è un'infezione del tratto respiratorio causata da un coronavirus SARS-CoV-2 recentemente identificato, il cui sequenziamento genetico suggerisce essere un betacoronavirus strettamente legato al virus SARS.

Sebbene, nella maggior parte dei casi l'infezione COVID-19 sia caratterizzata da manifestazioni cliniche lievi o non complicate, circa il 14% dei pazienti infetti sviluppano sindromi cliniche più gravi che richiedono il ricovero in ospedale ed il supporto di ossigeno; il 5% richiede l'ammissione in unità di terapia intensiva. Tra le gravi sindromi cliniche associate all'infezione da COVID-19, oltre alla polmonite grave e alla sindrome acuta da distress respiratorio (*Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS*), risulta anche la sepsi. Tale condizione, negli adulti, viene definita come disfunzione d'organo potenzialmente letale causata da una risposta disregolata dell'ospite all'infezione. Prove laboratoristiche di coagulopatia risultano tra i segni tipici di tale disfunzione d'organo [1].

I fenomeni tromboembolici risultano dunque frequenti nei pazienti gravi colpiti dal virus. Dalla dissezione polmonare di pazienti critici affetti da COVID-19 sono state riscontrate occlusione e formazione di microtrombi in piccoli vasi polmonari. Tali fenomeni, che possono interessare anche altri organi diversi dai polmoni, sono indotti dai processi infiammatori tipici delle infezioni virali.

Lo stato di ipercoagulabilità che caratterizza i pazienti affetti da infezione virale, come COVID-19, è correlabile, infatti, ad una eccessiva produzione di trombina e a una riduzione del processo di fibrinolisi causate dalla disfunzione endoteliale indotta dall'infezione in atto. Inoltre, la stessa ipossia, caratterizzante le infezioni da COVID-19, stimola la trombosi, non solo aumentando la viscosità del sangue, ma anche attraverso un fattore di trascrizione inducibile dall'ipossia [2].

Va infine considerato l'impatto che l'infezione COVID-19 può indurre a livello cardiovascolare, non solo in pazienti con pregressa compromissione di tale sistema. È noto, infatti, che questi ultimi mostrano un maggiore rischio di elevata morbilità e mortalità. Tuttavia, l'infezione da COVID-19 è stata associata in tutti i pazienti a diverse possibili complicanze cardiovascolari, quali tromboembolismo venoso, lesioni miocardiche acute, miocardite e aritmie.

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

Infine, non vanno sottovalutati i possibili eventi avversi cardiovascolari correlabili alle terapie anti-COVID somministrate. Si pensi ad esempio al possibile prolungamento del QT che potrebbe essere indotto da trattamenti con lopinavir/ritonavir o con idrossiclorochina, specialmente nei pazienti con anormalità al basale o con specifici fattori di rischio [3, 4].

Alla luce di quanto esposto, emerge una evidente correlazione tra l'infezione COVID-19 e l'omeostasi del sistema cardiovascolare.

Recenti studi suggeriscono i benefici di trattamenti anticoagulanti ed in particolare dell'eparina a basso peso molecolare in caso di infezione COVID-19.

Tramite revisione dei dati del registro elettronico clinico, è stato condotto uno studio retrospettivo su 449 pazienti ospedalizzati con COVID-19 grave presso il *Tongji Hospital of Huazhong University of Science and Technology*, Wuhan, China. È stata riportata, infatti, una riduzione della mortalità a 28 giorni nei 99 pazienti che presentavano coagulopatia severa indotta da sepsi (punteggio SIC  $\geq 4$ ), trattata con enoxaparina al dosaggio di 40-60 mg/die principalmente (94 pazienti) o eparina non frazionata al dosaggio di 10000-15000 U/die (5 pazienti) per almeno 7 giorni, in aggiunta alla terapia antivirale e alla terapia di supporto appropriata, rispetto a quelli non trattati (Mortalità: 40,0% vs 64,2%;  $P = 0,029$ ) [2]. Un ulteriore studio ha recentemente messo in evidenza che le eparine a basso peso molecolare (LMWH) non solo migliorano la disfunzione coagulativa dei pazienti COVID-19, ma risultano anche utili nel mitigare la tempesta citochinica che caratterizza la fase avanzata iper-infiammatoria della malattia COVID-19, inducendo una riduzione dell'IL-6. Ne viene suggerito dunque un potenziale utilizzo non solo preventivo della complicazione di tromboembolismo venoso, ma anche terapeutico [5].

Sembra dunque che ci siano diversi effetti benefici attraverso cui l'eparina possa rivelarsi utile in pazienti COVID-19, grazie alle sue capacità anticoagulanti e non. Queste ultime includono le suddette proprietà antinfiammatorie, le capacità di protezione endoteliale e non solo. È stata infatti ipotizzata anche una sua possibile attività antivirale che risulta particolarmente interessante. Tale ipotesi emerge da modelli sperimentali. Sembrerebbe infatti che l'eparina grazie alla sua natura poli-anionica risulti capace di legarsi a proteine responsabili dell'attaccamento virale cui il SARS-CoV-2 aderisce prima di penetrare nella cellula. Tuttavia i benefici clinici reali devono ancora essere determinati.

In conclusione le suddette proprietà dell'eparina consentirebbero in pazienti affetti da COVID-19:

**Segreteria Organizzativa:**

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

**Sede del Presidente:**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel. +39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

**Sede del Presidente Eletto:**

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

**Sede del Segretario:**

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

- a livello polmonare, l'inibizione dell'infiammazione, della formazione di trombi e dello sviluppo di ARDS (in quanto l'attivazione del sistema di coagulazione risulta rilevante nella patogenesi di quest'ultima grave complicazione respiratoria)

- a livello cardiaco, una riduzione della formazione di trombi coronarici ed intracardiaci, potenziali effetti benefici inibendo lo sviluppo di miocarditi e cardiomiopatie

- a livello vascolare, una potenziale riduzione dei processi di ischemia microvascolare e potenziali effetti benefici sulla disfunzione multiorgano [6].

Pertanto, nell'ambito della gestione di pazienti critici con COVID-19, la World Health Organization (WHO) raccomanda di prevenire la complicazione di tromboembolismo venoso, facendo ricorso alla profilassi farmacologica, in adolescenti e adulti senza controindicazioni, o a quella meccanica (attraverso l'utilizzo di dispositivi a compressione pneumatica intermittente) in pazienti con controindicazioni. In particolare, per la profilassi farmacologica, la WHO raccomanda di somministrare 5000 unità di eparina a basso peso molecolare [da preferire se disponibile] o eparina per via sottocutanea due volte al giorno [1].

## **Focus su enoxaparina**

L'enoxaparina sodica è un'eparina a basso peso molecolare (p.m.), dotata di una spiccata attività antitrombotica. Per la sua efficacia anticoagulante, è autorizzata e di norma impiegata nella profilassi del tromboembolismo venoso (TEV), in particolare nei pazienti sottoposti a chirurgia o affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso; nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) ed in pazienti con Sindrome coronarica acuta [7]. Rispetto all'eparina standard, che risulta meno maneggevole perché caratterizzata da una risposta anticoagulante variabile, non lineare, dalla possibile comparsa di fenomeni di resistenza e che necessita quindi di un monitoraggio costante, le eparine a basso p.m. risultano più vantaggiose poiché inducono una risposta anticoagulante più prevedibile che non richiede stretto monitoraggio. Inoltre, queste ultime sono caratterizzate da un'emivita più lunga e una maggiore biodisponibilità a dosi più basse rispetto all'eparina standard. Tra le eparine a basso p.m. disponibili, l'enoxaparina sodica risulta quella caratterizzata dall'emivita di eliminazione più lunga, pari a circa 7 ore [8].

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



## Bibliografia e sitografia

[1] [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Last access:08-04-2020

[2] Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D. and Sun, Z. (2020), Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jth.14817

[3] Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Idrossiclorochina, consultabile al sito

[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_008055\\_013967\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

[4] Elissa Driggin, Mahesh V. Madhavan, Behnood Bikdeli, Taylor Chuich, Justin Laracy, Giuseppe Bondi-Zoccai, Tyler S. Brown, Caroline Der Nigoghossian, David A. Zidar, Jennifer Haythe, Daniel Brodie, Joshua A. Beckman, Ajay J. Kirtane, Gregg W. Stone, Harlan M. Krumholz, Sahil A. Parikh, Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic, Journal of the American College of Cardiology, 2020, ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.

[5] Chen Shi, Cong Wang, Hanxiang Wang, Chao Yang, Fei Cai, Fang Zeng, Fang Cheng, Yihui Liu, Taotao Zhou, Bin Deng, Jinping Li, Yu Zhang. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe covid-19 patients: a retrospective clinical study. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>

[6] Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Apr 2. doi: 10.1111/jth.14821. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32239799.

[7] Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Enoxaparina sodica, consultabile al sito

[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_008055\\_029111\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

[8] European Medicines Agency (EMA). Questions and answer on heparins. 2008.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/11/WC500015169.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500015169.pdf)

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

*Segreteria Organizzativa:* Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:* Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretto, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:* Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:* Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)