

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

COVID-19 y enfermedad trombótica o tromboembólica: implicaciones en la prevención, el tratamiento antitrombótico y el seguimiento



Revisión de actualización de JACC

Behnood Bikdeli, MD, MS,^{a,b,c,*} Mahesh V. Madhavan, MD,^{a,c,*} David Jimenez, MD, PhD,^d Taylor Chuich, PHARM,^a Isaac Dreyfus, MD,^a Elissa Driggin, MD,^a Caroline Der Nigoghossian, PHARM,^a Walter Ageno, MD,^e Mohammad Madjid, MD, MS,^f Yutao Guo, MD, PhD,^g Liang V. Tang, MD,^h Yu Hu, MD,^h Jay Giri, MD, MPH,^{ij,k} Mary Cushman, MD, MSc,^l Isabelle Quéré, MD, PhD,^m Evangelos P. Dimakakos, MD,ⁿ C. Michael Gibson, MD,^{o,p} Giuseppe Lippi, MD,^q Emmanuel J. Favaloro, PhD,^{r,s} Jawed Fareed, PhD,^t Joseph A. Caprini, MD, MS,^u Alfonso J. Tafur, MD, MS,^{u,v} John R. Burton, MD,^a Dominic P. Francese, MPH,^c Elizabeth Y. Wang, MD,^a Anna Falanga, MD,^w Claire McLintock, MD,^x Beverley J. Hunt, MD,^y Alex C. Spyropoulos, MD,^z Geoffrey D. Barnes, MD, MSc,^{aa,bb} John W. Eikelboom, MBBS,^{cc} Ido Weinberg, MD,^{o,dd} Sam Schulman, MD, PhD,^{ee,ff,gg} Marc Carrier, MD, MSc,^{hh} Gregory Piazza, MD, MS,^{o,ii} Joshua A. Beckman, MD,^{jj} P. Gabriel Steg, MD,^{kk,ll,mm} Gregg W. Stone, MD,^{c,nn} Stephan Rosenkranz, MD,^{oo} Samuel Z. Goldhaber, MD,^{o,ii} Sahil A. Parikh, MD,^{a,c} Manuel Monreal, MD, PhD,^{pp} Harlan M. Krumholz, MD, SM,^{b,qq,rr} Stavros V. Konstantinides, MD, PhD,^{ss} Jeffrey I. Weitz, MD,^{ff,gg} Gregory Y.H. Lip, MD,^{tt,uu} por el Grupo de Colaboración Mundial sobre Trombosis y COVID-19, avalado por la ISTH, la NATF, la ESVM y la IUA, con el apoyo del Grupo de Trabajo sobre Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha de la ESC

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), una enfermedad respiratoria vírica causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), puede predisponer a los pacientes a sufrir una enfermedad trombótica, tanto en la circulación venosa como en la arterial, como consecuencia de la inflamación excesiva, la activación plaquetaria, la disfunción endotelial y la estasis. Además, muchos pacientes a los que se administra un tratamiento antitrombótico por una enfermedad trombótica pueden padecer la COVID-19, y ello puede tener consecuencias por lo que respecta a la elección, posología y vigilancia analítica del tratamiento antitrombótico. Además, en un tiempo en el que se centra mucho el interés en la COVID-19, es crucial considerar cómo puede optimizarse la tecnología disponible para atender a los pacientes sin COVID-19 que sufren una enfermedad trombótica. En este artículo, los autores examinan los conocimientos actualmente existentes sobre la patogenia, epidemiología, tratamiento y resultados de los pacientes con COVID-19 que sufren una trombosis venosa o arterial, de los pacientes con una enfermedad trombótica preexistente que presentan la COVID-19, y de los pacientes en los que es necesaria la prevención o la asistencia para una enfermedad trombótica durante la pandemia de la COVID-19. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2950-73) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aNewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, Nueva York; ^bCenter for Outcomes Research and Evaluation (CORE), Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; ^cClinical Trials Center, Cardiovascular Research Foundation, Nueva York, Nueva York; ^dDepartamento de Neumología, Hospital Ramón y Cajal y Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá (Instituto de Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, Madrid, España; ^eDepartment of Medicine and Surgery, University of Insubria, Varese, Italia; ^fMcGovern Medical School, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas; ^gDepartment of

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACOD** = anticoagulante oral directo**AVK** = antagonista de vitamina K**CID** = coagulación intravascular
diseminada**COVID-19** = enfermedad por
coronavirus-2019**ECMO** = oxigenador extracorpóreo
de membrana**EP** = embolia pulmonar**HBPM** = heparina de bajo peso
molecular**HNF** = heparina no fraccionada**IAMCEST** = infarto de miocardio con
elevación del segmento ST**SARS-CoV-2** = coronavirus del
síndrome respiratorio agudo grave
(de tipo) 2**SCA** = síndrome coronario agudo**TEV** = tromboembolismo venoso**TVP** = trombosis venosa profunda

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) es una enfermedad vírica causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), que ha sido considerada ahora una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (1-3). La COVID-19 tiene varias consecuencias cardiovasculares importantes (4-6). Los pacientes con una enfermedad cardiovascular previa presentan un mayor riesgo de eventos adversos derivados de la COVID-19. Las personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular tienen un riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares incidentes (5).

Hay varias formas en las que la pandemia de la COVID-19 puede afectar a la prevención y el tratamiento de la enfermedad trombótica y tromboembólica (a la que denominaremos en adelante enfermedad trombótica en aras de la brevedad). En primer lugar, los efectos directos

de la COVID-19 o los efectos indirectos de la infección, como los que se producen a través de la enfermedad grave y la hipoxia, pueden predisponer a los pacientes a sufrir eventos trombóticos. Los estudios preliminares sugieren que se producen anomalías de la hemostasia, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID), en los pacientes afectados por la COVID-19 (7,8). Además, la intensa respuesta inflamatoria, el estado crítico y los factores de riesgo tradicionales subyacentes son todas ellas características que pueden predisponer a la aparición de eventos trombóticos, de manera similar a lo que se ha observado en brotes epidémicos previos de coronavirus zoonóticos virulentos (tabla 1) (9,10). En segundo lugar, los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19 pueden tener interacciones farmacológicas adversas con los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes. En tercer lugar, la pandemia, como consecuencia de las asignaciones de recursos o de las recomendaciones de medidas de distanciamiento social, puede afectar negativamente a la asistencia prestada a los pacientes no

Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China; ^hInstitute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China; ⁱCardiovascular Division, Hospital of the University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania; ^jPenn Cardiovascular Outcomes, Quality, and Evaluative Research Center, Leonard Davis Institute of Health Economics, University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania; ^kCorporal Michael J. Crescenz VA Medical Center, Filadelfia, Pensilvania; ^lUniversity of Vermont Medical Center, Burlington, Vermont; ^mDepartment of Vascular Medicine, University of Montpellier, Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, InnoVTE F-CRIN Network, Montpellier, Francia; ⁿOncology Unit GPP, Sotiria General Hospital Athens School of Medicine, Atenas, Grecia; ^oHarvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^pBeth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; ^qLaboratory of Clinical Chemistry and Hematology, University Hospital of Verona, Verona, Italia; ^rHaematology Laboratory, Institute of Clinical Pathology and Medical Research, NSW Health Pathology, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia; ^sSydney Centres for Thrombosis and Haemostasis, Westmead, New South Wales, Australia; ^tLoyola University Medical Center, Chicago, Illinois; ^uPritzker School of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois; ^vDivision of Vascular Medicine, Department of Medicine, NorthShore University HealthSystem, Skokie, Illinois; ^wDepartment of Immunohematology and Transfusion Medicine, Hospital Papa Giovanni XXIII, University of Milan Bicocca, Bérgamo, Italia; ^xAuckland City Hospital, Auckland, Nueva Zelanda; ^ySt Thomas' Hospital, Londres, Reino Unido; ^zDonald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hofstra University, Hempstead, Nueva York; ^{aa}Center for Bioethics and Social Science in Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ^{bb}Frankel Cardiovascular Center, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ^{cc}Population Health Research Institute, Hamilton Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá; ^{dd}Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; ^{ee}Department of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscú, Rusia; ^{ff}McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá; ^{gg}Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canadá; ^{hh}Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Ontario, Canadá; ⁱⁱBrigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; ^{jj}Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee; ^{kk}INSERM U1148, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, FACT (French Alliance for Cardiovascular Trials), París, Francia; ^{ll}Université Paris, París, Francia; ^{mmm}Royal Brompton Hospital, Imperial College London, Londres, Reino Unido; ⁿⁿZena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^{oo}Cologne Cardiovascular Research Center, Heart Center, Department of Cardiology, University of Cologne, Colonia, Alemania; ^{pp}Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Barcelona, España; ^{qq}Department of Health Policy and Administration, Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut; ^{rr}Section of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; ^{ss}Center for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University of Mainz, Mainz, Alemania; ^{tt}Liverpool Centre for Cardiovascular Science, Liverpool Heart and Chest Hospital, University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido; y ^{uu}Aalborg University, Aalborg, Dinamarca. *Los Drs. Bikdeli y Madhavan contribuyeron por igual en este trabajo. Este trabajo fue avalado por la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, la *North American Thrombosis Forum*, la *European Society of Vascular Medicine* y la *International Union of Angiology*; y cuenta con el apoyo de Grupo de Trabajo sobre Circulación Pulmonar y Función Ventricular Derecha de la *European Society of Cardiology* (proporcionado a los Drs. Rosenkranz y Konstantinides). El Dr. Madhavan contó con el apoyo de una subvención de los *National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute* concedida al *Columbia University Irving Medical Center* (T32 HL007854). El Dr. Bikdeli ha actuado como perito experto, designado por el demandante, en litigios relativos a un tipo específico de filtros de vena cava inferior. El Dr. Jimenez ha actuado como asesor o consultor de Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Leo Pharma, Pfizer, ROVI y Sanofi; ha dictado conferencias o ha formado parte del panel de conferenciantes de Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Leo Pharma, ROVI y Sanofi; y ha recibido

afectados por la COVID-19 pero que sufren eventos trombóticos. Por ejemplo, la percepción (errónea) de que los fármacos antitrombóticos comportan un aumento del riesgo de contraer la COVID-19 puede llevar a una interrupción indeseable de la anticoagulación por parte de algunos pacientes.

En el presente artículo, elaborado a través de la colaboración de un grupo internacional de clínicos e investigadores, se resumen la patogenia, epidemiología, tratamiento y resultados disponibles en relación con la enfermedad trombótica en los pacientes con COVID-19, así como el tratamiento de los eventos trombóticos en los pacientes sin COVID-19 durante esta pandemia. Aunque el artículo se centra principalmente en la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y en el tratamiento antitrombótico de los síndromes coronarios agudos (SCA), muchas de las recomendaciones son pertinentes también para otros trastornos que requieren tratamiento antitrombótico. Cuando ello es posible, presentamos una guía clínica e identificamos también los temas a los que es necesario que preste atención con urgencia la investigación futura.

PUNTOS CLAVE

- La COVID-19 puede predisponer a los pacientes a sufrir una trombosis arterial o venosa.
- Las series iniciales sugieren la aparición frecuente de una enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con COVID-19 grave. Es necesaria una mayor investigación sobre la estrategia preventiva óptima.
- Deben tenerse en cuenta las interacciones farmacológicas de los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes con los tratamientos que se están investigando para la COVID-19.
- La tecnología disponible debe usarse de la forma óptima en la asistencia de los pacientes sin COVID-19 que sufren una enfermedad trombótica durante la pandemia.

subvenciones para investigación clínica de Daiichi-Sankyo, Sanofi y ROVI. El Dr. Ageno ha recibido una subvención de investigación de Bayer; y ha recibido honorarios por su participación en consejos asesores de Boehringer Ingelheim, Bayer Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb/ Pfizer, Daiichi-Sankyo, Aspen, Sanofi, Portola, Leo Pharma y Janssen. El Dr. Giri ha formado parte del consejo asesor de AstraZeneca; ha formado parte del comité directivo de ensayo clínico de Inari Medical; ha recibido apoyo de subvenciones institucionales de Recor Medical y St. Jude Medical; y ha recibido pagos personales por adjudicación de ensayos del *New England Research Institute*. La Dra. Quéré ha recibido pagos por conferencias de Pfizer, Bayer Pharmaceuticals, Aspen y Leo Pharma. El Dr. Dimakakos ha recibido pagos por consultoría de Sanofi y Leo Pharma. El Dr. Caprini ha formado parte del comité directivo de ensayos clínicos de Janssen R&D; ha formado parte del consejo asesor sobre hemorragia de Pfizer; ha formado parte del consejo asesor de Bristol-Myers Squibb y Alexion Pharmaceuticals; ha sido consultor de Recovery Force; y ha recibido honorarios de Sanofi. El Dr. Tafur ha actuado como consultor para Recovery Force; ha realizado investigación para Janssen, Bristol-Myers Squibb, Doasense y Idorsia; y ha recibido subvenciones de formación de Janssen. La Dra. Falanga ha recibido honorarios por conferencias de Bayer, Pfizer y Sanofi. La Dra. Hunt ha sido presidente del grupo de dirección del *World Thrombosis Day* y Directora Médica de *Thrombosis UK*, 2 organizaciones sin ánimo de lucro de las que no recibe ningún pago. El Dr. Spyropoulos ha sido consultor de Boehringer Ingelheim, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Portola y el ATLAS Group; y ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de Boehringer Ingelheim y Janssen. El Dr. Barnes ha sido consultor de Pfizer/Bristol-Myers Squibb, Janssen, Portola y AMAG Pharmaceuticals. El Dr. Barnes ha sido consultor de Pfizer/Bristol-Myers Squibb, Janssen, Portola y AMAG Pharmaceuticals; y ha recibido financiación mediante subvenciones de Pfizer/Bristol-Myers Squibb y Blue Cross Blue Shield of Michigan. El Dr. Eikelboom ha recibido pagos por consultoría y/u honorarios de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Janssen, Sanofi y Servier; y ha recibido subvenciones y/o apoyo no económico de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer, Janssen y Sanofi. El Dr. Weinberg ha recibido pagos por consultoría de Magneto Thrombectomy Solutions. El Dr. Schulman ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de Octapharma y Boehringer Ingelheim; y ha recibido honorarios de Alnylam, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo y Sanofi. El Dr. Beckman ha formado parte del consejo asesor de Amgen, AstraZeneca, GlaxoSmithKline y Janssen; ha formado parte del comité de vigilancia de datos y seguridad de Bayer y Novartis; ha recibido pagos por consultoría de JanOne; y ha recibido pagos personales por adjudicación de ensayos de Sanofi. El Dr. Carrier ha recibido financiación para investigación de Bristol-Myers Squibb, Leo Pharma y Pfizer; y ha recibido honorarios por consultoría de Bristol-Myers Squibb, Bayer, Pfizer, Leo Pharma, Servier y Sanofi. El Dr. Piazza ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de EKOS/BTG International, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Bayer, Portola y Janssen; y ha recibido pagos por consultoría de Pfizer y Thromborex. El Dr. Steg ha recibido subvenciones de investigación de Amarin, Bayer, Sanofi y Servier; ha formado parte del comité directivo, el comité de vigilancia de datos y seguridad o el comité de variables de valoración clínicas de ensayos clínicos de Amarin, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Idorsia, Novartis, Pfizer, Sanofi y Servier; y ha recibido pagos por conferencias o por consultoría de Amarin, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Idorsia, Novartis, Pfizer, Sanofi y Servier. El Dr. Stone ha recibido honorarios por conferencias o de otro tipo de Cook, Terumo, QOOL Therapeutics y Orchestra Biomed; ha sido consultor de Valfix, TherOx, Vascular Dynamics, Robocath, HeartFlow, Gore, Ablative Solutions, Miracor, Neovasc, V-Wave, Abiomed, Ancora, MAIA Pharmaceuticals, Vectorious, Reva y Matrizyme; y posee acciones/opciones de compra de acciones de Ancora, Qool Therapeutics, Cagent, Applied Therapeutics, grupo de fondos Biostar, SpectraWave, Orchestra Biomed, Aria, Cardiac Success,

CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

Se hizo todo lo posible por proporcionar una evaluación integral de la evidencia publicada (MEDLINE con la interfase de PubMed; fecha de la última búsqueda: 12 de abril de 2020). Con objeto de incorporar el carácter rápidamente cambiante de la información y la preocupación existente respecto al tiempo transcurrido entre la finalización de los estudios y su publicación, examinamos también manuscritos de 2 servidores de Internet que incluyen artículos en una fase de preimpresión (medRxiv y SSRN; fecha de la última búsqueda: 12 de abril de 2020). Es preciso advertir que los manuscritos procedentes de estas 2 últimas fuentes no han sido objeto aún de revisión externa.

Hay una variabilidad internacional en las medidas preventivas y las estrategias de realización de pruebas que han adoptado las autoridades locales, así como en la disponibilidad de pruebas diagnósticas, el acceso a la asistencia y las estrategias de tratamiento; y también hay variabilidad en la notificación de los resultados clínicos observados en los pacientes con COVID-19. Estos problemas influyen en la notificación de los casos diagnosticados, las muertes y, por consiguiente, en las tasas de letalidad. Además, hasta la fecha no disponemos de estudios de cohorte prospectivos grandes. La evidencia

existente, incluidos los datos sobre complicaciones trombóticas, procede fundamentalmente de análisis pequeños y retrospectivos (figura 1).

El presente documento representa un intento de proporcionar una guía general para la asistencia de los pacientes en relación con la trombosis y el tratamiento antitrombótico. Dadas las limitaciones que tiene la base de evidencia disponible, el comité directivo (B.B., M.V.M., J.I.W., S.V.K., S.Z.G., A.J.T., M.M., H.M.K., G.Y.H.L.) seleccionó varias preguntas que parecían más difíciles de responder pero eran de interés para la asistencia de los pacientes (11). Estas preguntas se enviaron a todo el grupo de autores en dos ocasiones. Se aplicó el método Delphi para conseguir elaborar una guía basada en el consenso. Las preguntas incluían consideraciones relativas a las pautas de medicación anticoagulante profiláctica o terapéutica en diversos subgrupos de pacientes con COVID-19, así como al tratamiento antitrombótico en el contexto de una sospecha de CID o una CID confirmada.

PATOGENIA Y TRANSMISIÓN

El SARS-CoV-2 es un coronavirus de ARN monocatenario, que entra en las células humanas principalmente a través de su unión con la enzima de conversión de la angiotensina 2 (12), que muestra una gran expresión en las

familia de fondos MedFocus y Valfix. El Dr. Rosenkranz ha recibido pagos por consultoría y/o conferencias de Abbott, Acceleron, Actelion, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Merck Sharp and Dohme, Novartis, Pfizer y United Therapeutics; y ha recibido subvenciones de investigación institucionales de Actelion, AstraZeneca, Bayer, Novartis, *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, *Else-Bundesministerium für Bildung und Forschung* y Kröner-Fresenius-Stiftung. El Dr. Goldhaber ha recibido apoyo para investigación de Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, BTG EKOS, Daiichi-Sankyo, Janssen, *National Heart, Blood, and Lung Institute* de Estados Unidos y *Thrombosis Research Institute*; y ha recibido pagos por consultoría de Bayer y Boehringer Ingelheim. El Dr. Parikh ha recibido apoyo de subvenciones institucionales/apoyo para investigación de Abbott Vascular, Shockwave Medical, TriReme Medical y Surmodics; y ha recibido pagos por consultoría de Terumo y Abiomed; ha participado en consejos asesores de Abbott, Boston Scientific, CSI, Janssen, Medtronic y Philips; y ha formado parte del comité de vigilancia y seguridad de datos de Silk Road Medical. El Dr. Monreal ha actuado como asesor o consultor de Sanofi, Leo Pharma y Daiichi-Sankyo; y ha recibido una subvención de formación no condicionada de Sanofi y Bayer para el patrocinio del registro RIETE. El Dr. Krumholz ha trabajado bajo contrato con los *Centers for Medicare & Medicaid Services* para respaldar los programas de evaluación de la calidad; ha recibido apoyo de subvenciones institucionales de Medtronic y la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos, Johnson & Johnson y el *Shenzhen Center for Health Information*; ha actuado como consultor del *National Center for Cardiovascular Diseases* de Beijing; ha recibido pagos por consultoría del bufete de abogados Arnold & Porter (litigio sobre el clopidogrel de Sanofi), el bufete de abogados Ben C. Martin (litigio sobre el filtro de VCI Cook Celect) y el bufete de abogados Siegfried and Jensen (litigio sobre Vioxx); ha sido presidente del consejo asesor científico cardiaco de UnitedHealth; ha formado parte del consejo de IBM Watson Health Life Sciences; ha formado parte del consejo asesor de Element Science y Facebook; ha formado parte del consejo asesor de médicos de Aetna; y es cofundador de HugoHealth y Refactor Health. El Dr. Konstantinides ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de Bayer AG, Boehringer Ingelheim, Actelion/Janssen; ha recibido subvenciones de formación de Biocompatibles Group UK/Boston Scientific y Daiichi-Sankyo; y ha recibido pagos por conferencias de Bayer AG, Pfizer/Bristol-Myers Squibb y Merck Sharp and Dohme. El Dr. Weitz ha sido consultor y ha recibido honorarios de Bayer, Janssen, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Daiichi-Sankyo, Merck, Servier, Anthos, Ionis y PhaseBio. El Dr. Lip ha sido consultor de Bayer/Janssen, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Medtronic, Boehringer Ingelheim, Novartis, Verseeon y Daiichi-Sankyo; y ha dictado conferencias para Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Medtronic, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Thomas M. Maddox, MD, MSc, fue Editor Jefe Invitado para este artículo.

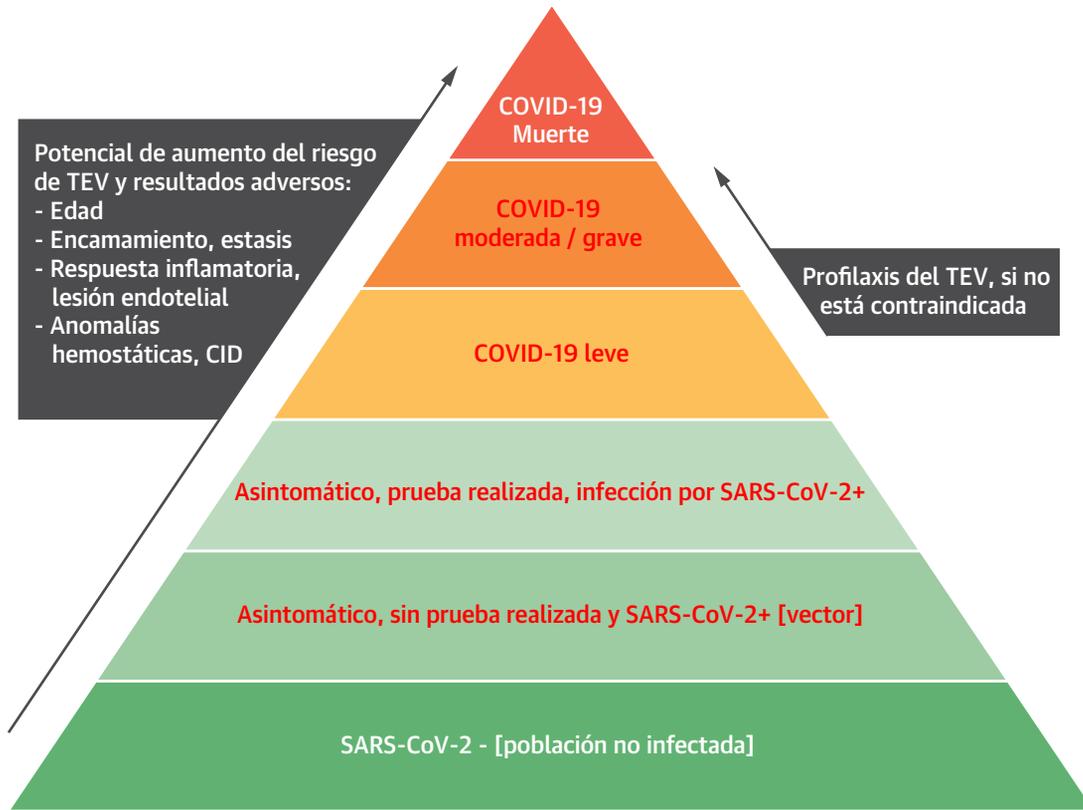
Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 15 de abril de 2020; aceptado el 15 de abril de 2020.

TABLA 1. Resumen de los principales eventos trombóticos y tromboembólicos durante los brotes epidémicos víricos		
Mecanismos propuestos	Tipo de evento	Datos epidemiológicos
SARS		
Liberación de citocinas inflamatorias	TEV	El análisis retrospectivo de 46 pacientes con SARS en estado crítico identificó 11 eventos de TVP y 7 de EP (9). Serie de casos de 8 pacientes de UCI positivos para el SARS. La autopsia identificó una EP en 4 pacientes y una TVP en 3 (138).
Enfermedad crítica	Eventos trombóticos arteriales	En una serie prospectiva de 75 pacientes, 2 pacientes fallecieron por un infarto agudo de miocardio (en un plazo de 3 semanas) (139). Presentación de un caso de un paciente con un IAMSEST al que se practicó una ICP pero luego presentó un IAMCEST varias horas después, relacionado con una inestabilidad de la placa de mecanismo inmunitario (140).
Factores de riesgo tradicionales (138)	Otros	En una serie de casos de 206 pacientes con SARS, 5 pacientes presentaron un ictus isquémico por afectación de un vaso grande, con presencia de una CID en 2 de los 5 (141). En un análisis retrospectivo de 157 pacientes con SARS, se observaron elevaciones subclínicas aisladas del TTPa en 96 pacientes y se produjo una CID en 4 pacientes (142).
MERS		
Mecanismo inespecífico; potencialmente similar al del SARS. Los modelos sugieren unas concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias (143)	Otros	En una serie de 157 casos de MERS (confirmados o probables), como mínimo en 2 se notificó la presencia de una coagulopatía de consumo (145).
Los modelos murinos transgénicos muestran signos de trombosis microvascular (144)		
Gripe		
Posible aparición <i>de novo</i> de émbolos pulmonares en ciertos casos (146)	TEV	En un estudio retrospectivo de 119 pacientes se observaron 4 eventos de TEV en pacientes tratados con anticoagulación profiláctica (147).
Inflamación aguda y disminución de la movilidad en los pacientes hospitalizados (147)		Serie de casos que describe 7 eventos de EP en pacientes con neumonía gripal. En 6 de los 7 no hubo signos de TVP (146).
Posible trombosis debida a la ruptura de placas de alto riesgo preexistentes (98)		Un estudio de casos y controles, multicéntrico, observacional (N = 1454) sugirió que la vacunación antigripal se asocia a unas tasas inferiores de TEV (<i>odds ratio</i> : 0,74; intervalo de confianza del 95%: 0,57-0,97) (149). <i>Esta es una enumeración representativa pero no exhaustiva de los estudios asociados.</i>
Agregación plaquetaria sobre placas ateroscleróticas inflamatorias observada en modelos animales (148)	Eventos trombóticos arteriales	En un estudio de casos y autocontroles realizado en 364 pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio, se observó un aumento del cociente de incidencia (6,05; intervalo de confianza del 95%: 3,86-9,50) del infarto de miocardio durante los períodos posteriores a la gripe en comparación con los períodos de control (97). Existen evidencias similares derivadas de estudios previos (150,151). Un estudio de cohorte retrospectivo de 119 pacientes ha notificado 3 eventos trombóticos arteriales, 2 de los cuales correspondieron a IAMCEST (147). <i>Esta es una enumeración representativa pero no exhaustiva de los estudios asociados.</i>
	Otros	Se ha descrito la CID con la infección gripal en diversas presentaciones de casos y series de casos pequeñas (152-154).
COVID-19		
Se continúa avanzando en el conocimiento del mecanismo por el que se produce	TEV	Se han descrito dos series de casos de embolia pulmonar aguda en pacientes hospitalizados por COVID-19 (83). En un estudio de 3 hospitales de los Países Bajos, el 31% de 184 pacientes con COVID-19 en estado crítico presentó una trombosis, y la mayoría de los eventos fueron de TEV.
Los factores involucrados pueden ser la liberación de citocinas inflamatorias y la enfermedad en estado crítico/factores de riesgo subyacentes	Eventos trombóticos arteriales	<i>Continúan apareciendo datos relativos al riesgo de eventos trombóticos asociados a la infección de COVID-19, y se ha previsto un registro internacional de los SCA. Véase una información más detallada en el texto.</i>
El SARS-CoV-2 se une a células que expresan la enzima de conversión de la angiotensina 2 (155), y ello puede intervenir en los posteriores mecanismos de producción de la lesión (3)	Otros	Un análisis retrospectivo de 183 pacientes puso de manifiesto que los pacientes que no sobrevivieron tenían valores significativamente superiores de dímero D y de TP, en comparación con los de los supervivientes. Además, 15 de 21 (71,4%) pacientes no supervivientes cumplieron los criterios de CID, en comparación con 1 de 162 (0,6%) supervivientes (7). La revisión sistemática de la literatura publicada antes del 24 de febrero de 2020 sugiere que las elevaciones del TP y de las concentraciones de dímero D se asociaron a un mal pronóstico en los pacientes con COVID-19 (25).
<p>CID = coagulación intravascular diseminada; COVID-19 = enfermedad por coronavirus-2019; EP = embolia pulmonar; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP = intervención coronaria percutánea; MERS = síndrome respiratorio de Oriente Medio; SARS = síndrome respiratorio agudo grave; SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo) 2; SCA = síndrome coronario agudo; TEV = tromboembolismo venoso; TP = tiempo de protrombina; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado; TVP = trombosis venosa profunda; UCI = unidad de cuidados intensivos.</p>		

células alveolares pulmonares, los miocitos cardiacos, el endotelio vascular y otras células (1,13). El SARS-CoV-2 se transmite principalmente después de la inhalación y la entrada de partículas víricas en las vías respiratorias

(1). Además, el virus puede sobrevivir durante 24 a 72 h en superficies, dependiendo del tipo de superficie de que se trate, y ello permite la transmisión a través de fómites (14).

FIGURA 1. Variabilidad existente en los recursos y las estrategias de realización de pruebas y en el contagio de la COVID-19 tras la exposición al SARS-CoV-2

Esta variabilidad explica las diferencias existentes en las tasas poblacionales de la infección y las distintas tasas de letalidad, en diversas regiones geográficas y países. La respuesta inflamatoria, la mayor edad y el hecho de estar encamado (que son factores que se observan con más frecuencia en la enfermedad por coronavirus-2019 [COVID-19] grave) pueden contribuir a producir la trombosis y los resultados adversos. CID = coagulación intravascular diseminada; SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo 2); TEV = tromboembolismo venoso.

Los síntomas iniciales de la COVID-19 se solapan con los de otros síndromes víricos y consisten en fiebre, fatiga, tos, dificultad respiratoria, diarrea, cefaleas y mialgias (15-17). Al igual que ocurre con otras infecciones por coronavirus zoonóticos virulentos, como el SARS y el síndrome respiratorio de Oriente Medio, la COVID-19 tiene un potencial de causar una enfermedad grave, que incluye el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la afectación multiorgánica y el *shock* (18). Aunque la edad más avanzada y ciertas comorbilidades como la enfermedad cardiovascular comportan un mayor riesgo de enfermedad grave, los pacientes jóvenes y por lo demás sanos tienen también un riesgo de sufrir complicaciones (19).

Las anomalías analíticas que se observan con frecuencia en los pacientes con COVID-19 consisten en linfopenia (15) y elevación de la lactato deshidrogenasa y los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, el dímero D, la ferritina y la interleucina-6 (IL-6) (20). Las concentraciones de IL-6 pueden estar correlacionadas

con la gravedad de la enfermedad y con unas características procoagulantes (21).

COVID-19 Y PARÁMETROS HEMOSTÁSICOS

Las anomalías hemostáticas más habituales en la COVID-19 consisten en una trombocitopenia leve (22) y un aumento de las concentraciones de dímero D (23), lo cual se asocia a un mayor riesgo de necesitar ventilación mecánica; ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI); o muerte (**tabla 2**). Los datos relativos a otros análisis son menos claros y a menudo contradictorios (24,25). La gravedad de la enfermedad muestra una asociación variable con la prolongación del tiempo de protrombina (TP) y el índice normalizado internacional (INR) (1,20,26), y se observa de manera variable una tendencia al acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) (1,16,19,28). Recientemente, Tang *et al.* (7) han estudiado a 183 pacientes con COVID-19, 21 (11,5%) de los cuales fallecieron. Entre las diferencias notables

TABLA 2. Asociación entre las anomalías de la coagulación o los marcadores de la trombosis y la hemostasia y los resultados clínicos en los pacientes con COVID-19

	Han et al., 2020 (24) (N = 94)	Huang et al., 2020 (1) (N = 41)	Yang et al., 2020 (26) (N = 52)	Zhou et al., 2020 (20) (N = 191)	Gao et al., 2020 (27) (N = 43)	Wang et al., 2020 (16) (N = 138)	Wu et al., 2020 (19) (N = 201)	Tang et al., 2020 (7) (N = 183)	Lippi et al., 2020 (22) (N = 1779)	Lippi y Favalaro, 2020 (23) (N = 553)	Lippi et al., 2020 (36) (N = 341)
Recuento de plaquetas											
Contexto de la comparación		UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos	Fallecidos frente a vivos		UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos		Fallecidos frente a vivos		
Resultado, por milímetro cúbico		196 (165-263) frente a 149 (131-263)	191 (74) frente a 164 (63)	166 (107-229) frente a 220 (168-271)		142 (110-202) frente a 165 (125-188)	162 (111-231) frente a 204 (137-263)		-48 (-57 a -39) [†]		
Dímero D											
Contexto de la comparación	Grave frente a no grave	UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos	Fallecidos frente a vivos	Grave frente a no grave	UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos	Fallecidos frente a vivos			Grave frente a no grave
Resultado, mg/l	19,1 frente a 2,1	2,4 (0,6-14,4) frente a 0,5 (0,3-0,8)	5,2 (1,5-21,1) frente a 0,6 (0,3-1,0)	5,2 (1,5-21,1) frente a 0,6 (0,3-1,0)	0,5 (0,3-0,9) frente a 0,2 (0,2-0,3)	0,4 (0,2-13,2) frente a 0,2 (0,1-0,3)	4,0 (1,0-11,0) frente a 0,5 (0,3-1,2)	2,1 (0,8-5,3) frente a 0,6 (0,4-1,3)			3,0 (2,5-3,5)*
Tiempo de protrombina											
Contexto de la comparación	Grave frente a no grave	UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos	Fallecidos frente a vivos	Grave frente a no grave	UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos	Fallecidos frente a vivos			
Resultado, s	12,7 frente a 12,2	12,2 (11,2-13,4) frente a 10,7 (9,8-12,1)	12,9 (2,9) frente a 10,9 (2,7)	12,1 (11,2-13,7) frente a 11,4 (10,4-12,6)	11,3 (1,4) frente a 12,0 (1,2)	13,2 (12,3-14,5) frente a 12,9 (12,3-13,4)	11,6 (11,1-12,5) frente a 11,8 (11,0-12,5)	15,5 (14,4-16,3) frente a 13,6 (13,0-14,0)			
Troponina (hs-TnI)											
Contexto de la comparación		UCI frente a no UCI	Fallecidos frente a vivos	Fallecidos frente a vivos		UCI frente a no UCI					Grave frente a no grave
Resultado, pg/ml		3,3 (3,0-163,0) frente a 3,5 (0,7-5,4)	22,2 (5,6-83,1) frente a 3,0 (1,1-5,5)			11,0 (5,6-26,4) frente a 5,1 (2,1-9,8)					25,6 (6,8-44,5)*

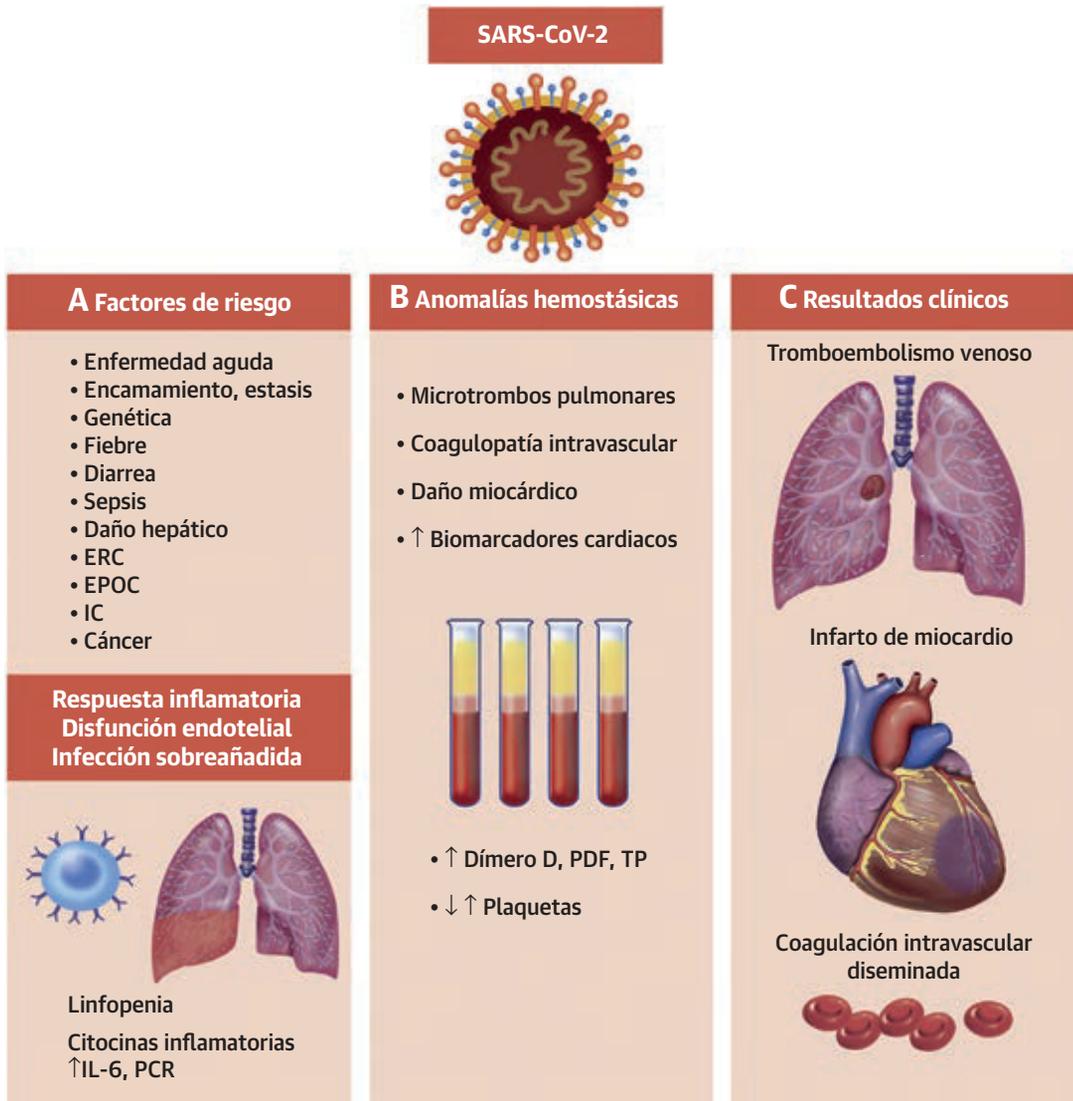
* Diferencia media, resultados basados en datos de un metanálisis. † Análisis por subgrupos de 3 estudios.
CID = coagulación intravascular diseminada; COVID-19 = enfermedad por coronavirus-2019; hs-TnI = troponina I de alta sensibilidad; otras abreviaturas como en la tabla 1.

observadas entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron se encuentran las concentraciones aumentadas de dímero D y de productos de degradación de la fibrina (incrementos de ~3,5 y ~1,9 veces, respectivamente) y la prolongación del TP (en un 14%) (p < 0,001). Además, en el 71% de los pacientes con COVID-19 que fallecieron se cumplían los criterios de CID de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) (29), en comparación con tan solo el 0,6% de los supervivientes. Consideradas en conjunto, estas alteraciones de la hemostasia indican ciertas formas de coagulopatía que pueden predisponer a la aparición de eventos trombóticos (**ilustración central**), aunque la causa no está clara.

No obstante, no se sabe todavía si estas alteraciones de la hemostasia son un efecto específico del SARS-CoV-2 o son una consecuencia de la tormenta de citocinas que desencadena la aparición del SRIS, como se observa en otras enfermedades víricas (30-33). Otra consideración a

tener en cuenta que no se ha investigado aún es la de que las alteraciones de la hemostasia observadas en la infección de la COVID-19 están relacionadas con una disfunción hepática (34). En un estudio reciente se han descrito 3 casos de COVID-19 grave e infarto cerebral, que en 1 caso se asoció a una isquemia bilateral de las extremidades, en el contexto de una elevación de los anticuerpos antifosfolípidos. Serán necesarias nuevas investigaciones para determinar si los anticuerpos antifosfolípidos desempeñan o no un papel importante en la fisiopatología de la trombosis asociada a la COVID-19 (35).

COVID-19, MARCADORES DE LA LESIÓN MIOCÁRDICA Y ENFERMEDAD TROMBÓTICA. Las concentraciones elevadas de troponina se han asociado a una mala evolución clínica en varios estudios de la COVID-19 (36). Sin embargo, el diagnóstico diferencial de la elevación de la troponina en la COVID-19 es amplio (37) e incluye la lesión miocárdica inespecífica, el deterioro de la función

ILUSTRACIÓN CENTRAL Mecanismos propuestos de coagulopatía y patogenia de la trombosis en la COVID-19Bikdeli, B. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73.

(A) La infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) activa una respuesta inflamatoria que da lugar a la liberación de mediadores inflamatorios. Se produce entonces una activación endotelial y hemostática, con un aumento del factor von Willebrand y un incremento del factor tisular. La respuesta inflamatoria a la infección grave se caracteriza por linfopenia y trombocitopenia. La lesión hepática puede conducir a una disminución de la coagulación y la formación de antitrombina. (B) La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) puede asociarse a una alteración de la hemostasia y una elevación de las concentraciones de troponina. (C) El aumento del estado protrombótico da lugar a tromboembolismo venoso, infarto de miocardio o, en el caso de que se produzca una mayor alteración de la hemostasia, a una coagulación intravascular diseminada. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC = enfermedad renal crónica; IC = insuficiencia cardíaca; IL = interleucina; LDH = lactato deshidrogenasa; PCR = proteína C reactiva; PDF = productos de degradación de la fibrina; TP = tiempo de protrombina.

renal (que conduce a una acumulación de troponina), la miocarditis, la embolia pulmonar (EP) y el infarto de miocardio (IM) de tipo 1 y de tipo 2 (38,39). De forma análoga, la elevación de los péptidos natriuréticos es también inespecífica (38), y tan solo debe plantearse considerar la presencia de eventos trombóticos (por ejemplo, EP) en el contexto clínico apropiado.

TRATAMIENTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN PARA LA COVID-19 Y CONSIDERACIONES SOBRE LA ENFERMEDAD TROMBÓTICA

Se están evaluando varios productos en fase de investigación para el tratamiento de la COVID-19, en especial en los pacientes que desarrollan una enfermedad grave. Al-

TABLA 3. Posibles interacciones farmacológicas entre los antiagregantes plaquetarios y los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19

Tratamientos en investigación para la COVID-19	Mecanismo de acción del tratamiento para la COVID-19	Inhibidores del receptor plaquetario de P2Y ₁₂			Inhibidor de la fosfodiesterasa III
		Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cilostazol
Lopinavir/ritonavir	El lopinavir es un inhibidor de la proteasa; el ritonavir inhibe el metabolismo del CYP3A4, con lo que aumenta las concentraciones del lopinavir.	Inhibición del CYP 3A4 (vía de carácter menor): Reducción del metabolito activo del clopidogrel. No administrar conjuntamente o, si se dispone de ello, utilizar análisis de la función plaquetaria P2Y ₁₂ para la monitorización.† Según lo indicado por los datos clínicos limitados disponibles, puede considerarse como alternativa el uso de prasugrel, si no hay contraindicaciones.	Inhibición del CYP3A4: Disminución de metabolito activo pero con mantenimiento de la inhibición plaquetaria. Puede administrarse con precaución.	Inhibición del CYP3A4: Aumento de los efectos del ticagrelor. No administrar conjuntamente o, si se dispone de ello, utilizar una monitorización del P2Y ₁₂ o considerar la posible conveniencia de usar ticagrelor a una dosis reducida.*	Inhibición del CYP3A4: Recomendar una reducción de la dosis hasta un máximo de 50 mg dos veces al día.
Remdesivir	Inhibidor análogo de nucleótido de ARN-polimerasas dependientes de ARN.	Se ha descrito que es un inductor del CYP3A4 (vía de carácter menor): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito que es un inductor del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito que es un inductor del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito que es un inductor del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.
Tocilizumab	Inhibe el receptor de IL-6: podría atenuar los síntomas del síndrome de liberación de citocinas en los pacientes en estado grave.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 2C19 (vía principal) y del 1A2, 2B6 y 3A4 (vías de carácter menor): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal) y del 2C9 y 2C19 (vías de carácter menor): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.
Sarilumab	Se une específicamente a los IL-6R soluble y ligado a la membrana (sIL-6R α y mL-6R α) y se ha demostrado que inhibe la señalización mediada por la IL-6: podría atenuar los síntomas del síndrome de liberación de citocinas en los pacientes en estado grave.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía de carácter menor): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Otros fármacos que están siendo estudiados para el tratamiento de la COVID-19 son los siguientes: azitromicina, bevacizumab, cloroquina/hidroxicloroquina, eculizumab, fingolimod, interferón, losartán, metilprednisolona, pirfenidona y ribavirina. No se han identificado todavía interacciones farmacológicas entre estos medicamentos y los fármacos antiagregantes plaquetarios. * No se sabe que el cangrelor, el ácido acetilsalicílico, el dipiridamol y los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa (eptifibatida, tirofiban, abciximab) interactúen con los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19. † La monitorización de los niveles de P2Y₁₂ puede realizarse mediante el ensayo VerifyNow u otros análisis. No se ha estudiado ampliamente la evaluación del efecto de los inhibidores de la proteasa sobre los inhibidores de P2Y₁₂. Las recomendaciones de reducción de la dosis de los inhibidores de P2Y₁₂ y la monitorización de la función plaquetaria de P2Y₁₂ no se aplican de manera frecuente.

IL = interleucina; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

gunos de estos fármacos tienen interacciones de importancia clínica con los medicamentos antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes (**tablas 3 y 4**).

Además, unos pocos de estos fármacos en fase de investigación se han asociado a un mayor riesgo (o, en otros casos, a un menor riesgo) de eventos trombóticos, o de trombocitopenia en estudios previos realizados en poblaciones sin COVID-19. Por ejemplo, el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento endotelial vascular, y cuyo uso se está investigando para la COVID-19, se asocia a un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares, como IM, accidentes cerebrovasculares y TEV (40,41). Otra posibilidad es el fingolimod, un fármaco inmunomodulador que se está ensayando en la COVID-19, y que puede reducir la lesión de reperfusión y mejorar los resultados clínicos en los pacientes que sufren un ictus agudo isquémico (42). Es posible que la hidroxicloroquina, para la que se ha obtenido recientemente la Autorización de Uso de Emergencia de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para el tratamiento de la COVID-19, pueda tener propiedades antitrombóticas, en especial contra los anticuerpos antifosfolípidos (43).

nido recientemente la Autorización de Uso de Emergencia de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para el tratamiento de la COVID-19, pueda tener propiedades antitrombóticas, en especial contra los anticuerpos antifosfolípidos (43).

TRATAMIENTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN PARA LA COVID-19 Y FÁRMACOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS. Los científicos están estudiando varios fármacos para el tratamiento de la COVID-19 que pueden tener interacciones con los fármacos antiagregantes plaquetarios de administración oral. En la **tabla 3** se presentan las posibles interacciones farmacológicas entre fármacos que se están investigando para la COVID-19 y los medicamentos antiagregantes plaquetarios de administración oral comúnmente utilizados. El lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la proteasa e inhibe el metabolismo del CYP3A4. Aunque el metabolito activo

TABLA 4. Posibles interacciones farmacológicas entre los anticoagulantes* y los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19

Tratamientos en investigación para la COVID-19	Antagonistas de la vitamina K	Dabigatrán	Apixabán	Betrixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
Lopinavir/ritonavir	Inducción del CYP2C9: Puede reducir la concentración plasmática. Ajuste de la dosis en función del INR.	Inhibición de la P-gp: Puede aumentar la concentración plasmática. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.	Inhibición del CYP3A4 y de la P-gp: Administrar a una dosis del 50% (no administrar si la dosis inicial es de 2,5 mg dos veces al día).†	Inhibición de la P-gp y del ABCB1: Reducir la dosis a 80 mg una vez al día, seguido de 40 mg una vez al día.	Inhibición de la P-gp: No administrar conjuntamente.	Inhibición del CYP3A4 y de la P-gp: No administrar conjuntamente.
Tocilizumab	—	—	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	—	—	Se ha descrito un aumento de la expresión del 3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.
Interferón‡,	Mecanismo desconocido: Puede ser necesaria una reducción de la dosis.	—	—	—	—	—
Ribavirina	El mecanismo no se conoce bien: Posiblemente haya una disminución de la absorción de la warfarina en presencia de ribavirina (156); puede ser necesario un aumento de la dosis.	—	—	—	—	—
Metilprednisolona	Mecanismo desconocido: Puede ser necesaria una reducción de la dosis.	—	—	—	—	—
Sarilumab§	—	—	Se ha descrito un aumento de la expresión del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.	—	—	Se ha descrito un aumento de la expresión del CYP3A4 (vía principal): no se recomienda ningún ajuste de la dosis.
Azitromicina	Mecanismo desconocido: Puede ser necesaria una reducción de la dosis.	Inhibición de la P-gp: Puede aumentar la concentración plasmática. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.	—	Inhibición de la P-gp: Reducir la dosis a 80 mg una vez al día, seguido de 40 mg una vez al día.	Inhibición de la P-gp: TEV: Limitar la dosis a 30 mg una vez al día. FA no valvular: no hay recomendación de dosis.	—
Hidroxicloroquina y cloroquina	—	—	—	—	—	—

Otros fármacos que están siendo estudiados para el tratamiento de la COVID-19 son los siguientes: bevacizumab, cloroquina/hidroxicloroquina, eculizumab, fingolimod, losartán y pirfenidona. No se han identificado todavía interacciones farmacológicas entre estos medicamentos y los fármacos anticoagulantes orales. Se ha descrito que el bevacizumab causa trombosis venosa profunda (9%), trombosis arterial (5%) y embolia pulmonar (1%). También se ha descrito que produce trombocitopenia (58%). *Los anticoagulantes parenterales (incluida la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular, la bivalirudina, el argatrobán y el fondaparinux) no son metabolizados por el CYP y no tienen interacciones con ninguno de los fármacos que están en fase de investigación. † Estas recomendaciones se basan en los prospectos de los medicamentos en Estados Unidos. El prospecto de Canadá considera que la combinación de estos fármacos está contraindicada. ‡ Se ha descrito que el interferón causa embolia pulmonar (< 5%), trombosis (< 5%), disminución del recuento de plaquetas (1%-15% con la formulación alfa-2b) e ictus isquémico (< 5%). § Se ha descrito que el sarilumab causa una disminución del recuento de plaquetas, con reducciones hasta < 100.000 mm³ en un 1% y un 0,7% de los pacientes tratados con dosis de 200 mg y de 150 mg, respectivamente. || Descrito con el interferón alfa.

CYP = sistema del citocromo P; INR = índice normalizado internacional; P-gp = glucoproteína P; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

del clopidogrel es producido en su mayor parte por el CYP2C19, la inhibición del CYP3A4 puede conducir también a una reducción de la dosis efectiva del clopidogrel. En cambio, la inhibición del CYP3A4 puede aumentar los efectos del ticagrelor. Así pues, debe advertirse de la necesidad de precaución en el uso concomitante de estos fármacos junto con lopinavir/ritonavir. Aunque los datos existentes son limitados, podría considerarse la posible conveniencia de utilizar pruebas de la función plaquetaria de P2Y₁₂ como guía para el empleo del clopidogrel o

el ticagrelor en este contexto. Una alternativa, si no hay contraindicaciones para ello, es el uso de prasugrel, que no muestra tendencia a presentar estas interacciones (44- 47). Se ha descrito que el remdesivir, un análogo de nucleótido inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN, es un inductor del CYP3A4; sin embargo, en la actualidad no se recomiendan ajustes de dosis de los antiagregantes plaquetarios orales. Es de destacar que no se conocen interacciones farmacológicas importantes entre los tratamientos en fase de investigación para la

COVID-19 y los antiagregantes plaquetarios de administración parenteral como el cangrelor y los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa.

TRATAMIENTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN PARA LA COVID-19 Y FÁRMACOS ANTICOAGULANTES. En la **tabla 4** se resumen las interacciones entre los fármacos que se están investigando para la COVID-19 y los anticoagulantes orales de uso frecuente. El lopinavir/ritonavir tiene también un potencial de afectar a la elección y la posología de varios anticoagulantes. Por ejemplo, tanto los antagonistas de la vitamina K como el apixabán y el betrixabán pueden requerir ajustes de dosis, mientras que el edoxabán y el rivaroxabán no deben administrarse conjuntamente con el lopinavir/ritonavir. El tocilizumab, un inhibidor de la IL-6, aumenta la expresión del CYP3A4; sin embargo, en la actualidad no se recomiendan ajustes de dosis de ninguno de los anticoagulantes cuando se emplean de manera concomitante con el tocilizumab. No se conocen interacciones farmacológicas importantes entre los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19 y los anticoagulantes parenterales. Aunque el centro de interés principal del presente manuscrito es fundamentalmente el relativo al TEV y el SCA, la guía que se presenta en cuanto a las consideraciones antitrombóticas a tener en cuenta es en general de interés para otras indicaciones clínicas.

COVID-19 Y TEV

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y PROFILAXIS INTRA-HOSPITALARIA. Los pacientes hospitalizados por una enfermedad aguda, incluidas las infecciones como la neumonía, presentan un aumento del riesgo de TEV (48,49). La anticoagulación profiláctica reduce el riesgo de TEV en los pacientes hospitalizados por un trastorno agudo (50-52), y las guías de práctica clínica abordan el uso apropiado de la profilaxis del TEV (49,53,54). Existen múltiples herramientas de estratificación del riesgo para la evaluación del riesgo de TEV en ese contexto (por ejemplo, la puntuación de Caprini, el modelo IMPROVE [*International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*] y el modelo de Padua) (55-60).

La elección de un modelo concreto de evaluación del riesgo puede variar en los distintos sistemas de asistencia sanitaria. Sin embargo, de manera similar a lo que ocurre en los pacientes con otras enfermedades médicas agudas, en los pacientes con COVID-19 debe realizarse también una estratificación del riesgo de TEV. En un reciente estudio de China, con el empleo del modelo de Padua, se ha descrito que el 40% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tenían un riesgo elevado de TEV. El estudio no aportó datos sobre el uso de la profilaxis del TEV ni sobre la incidencia de eventos de TEV (61). Los pacientes hospi-

talizados por COVID-19 que presentan una insuficiencia respiratoria o tienen comorbilidades (por ejemplo, un cáncer activo, insuficiencia cardiaca) (62), los pacientes que están encamados y los que necesitan cuidados intensivos deben recibir una profilaxis farmacológica para el TEV, a menos que haya contraindicaciones para ello. La elección de los fármacos y la posología deben basarse en las recomendaciones de las guías disponibles (53,54,63). La declaración de orientación provisional de la Organización Mundial de la Salud recomienda el empleo profiláctico de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) una vez al día o de heparina no fraccionada (HNF) subcutánea dos veces al día (64). Si la profilaxis farmacológica está contraindicada, debe considerarse la posible conveniencia de una profilaxis mecánica del TEV (compresión neumática intermitente) en los pacientes que están inmovilizados (64,65). Es frecuente que se omitan dosis de la profilaxis farmacológica del TEV y es probable que ello se asocie a un peor resultado clínico (66). Por consiguiente, deben hacerse todos los esfuerzos posibles para asegurar que los pacientes reciban todas las dosis programadas de la profilaxis farmacológica del TEV. A este respecto, la pauta de administración de las HBPM una vez al día puede ser ventajosa en comparación con la HNF con objeto de reducir el uso de equipos de protección individual (EPI) y la exposición de los profesionales de la salud.

Debe prestarse especial atención a las consideraciones sobre el riesgo de TEV en las pacientes con COVID-19 embarazadas. El riesgo de TEV aumenta durante el embarazo y durante el período puerperal (67,68). Aunque los datos existentes al respecto son limitados, es probable que las mujeres embarazadas ingresadas en el hospital por una infección de COVID-19 presenten un aumento del riesgo de TEV. Es razonable evaluar el riesgo de TEV y considerar la posible conveniencia de una profilaxis antitrombótica farmacológica, en especial si hay otros factores de riesgo para el TEV. La posología profiláctica de la anticoagulación ajustada en función del peso es una cuestión interesante que requerirá mayor investigación (69).

PROFILAXIS DEL TEV PROLONGADA (TRAS EL ALTA).

Después del alta tras una hospitalización por una enfermedad médica aguda, la profilaxis prolongada con HBPM (70) o con un anticoagulante oral directo (ACOD) (71-74) puede reducir el riesgo de TEV, aunque a costa de un incremento de los eventos hemorrágicos, incluidos los de hemorragia mayor (75,76). Aunque no hay datos específicos respecto a la COVID-19, es razonable utilizar una estratificación del riesgo individualizada para el riesgo trombótico y el hemorrágico, y tras ello considerar la posible conveniencia de utilizar una profilaxis prolongada (hasta 45 días) en los pacientes con un riesgo elevado de TEV (por ejemplo, movilidad reducida, comorbilidades como un cáncer activo y [según algunos de los autores

FIGURA 2. Estratificación del riesgo de SCA y tromboembolismo venoso con la COVID-19

	COVID-19 DE BAJO RIESGO	COVID-19 DE ALTO RIESGO†
SCA O TEV DE ALTO RIESGO*	<p>En el SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMSG según el algoritmo del SCA • Coronariografía de urgencia/emergencia e intervención • Considerar la posible necesidad y seguridad de un apoyo hemodinámico y monitorización <p>En el TEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticoagulante • Si reaparecen los síntomas o se produce un deterioro del estado clínico, considerar la posible conveniencia de una trombólisis sistémica o un posible tratamiento mediante catéter como alternativa • Considerar la posible necesidad y seguridad de un apoyo hemodinámico y monitorización‡ 	<p>En el SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMSG según el algoritmo del SCA • Considerar la posible conveniencia de una ETT urgente • Coronariografía de urgencia/emergencia e intervención frente a fibrinólisis sistémica • Considerar la posible necesidad y seguridad de un apoyo hemodinámico y monitorización en pacientes seleccionados <p>En el TEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticoagulante • Considerar la posible conveniencia de una fibrinólisis sistémica • Tratamientos quirúrgicos o mediante catéter si no es apropiada la fibrinólisis sistémica • Considerar la posible necesidad y seguridad de un apoyo hemodinámico y monitorización
SCA O TEV DE RIESGO BAJO/INTERMEDIO	<p>En el SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMSG según el algoritmo del SCA • Coronariografía e intervención tan solo si hay síntomas recurrentes/persistentes o una descompensación <p>En el TEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticoagulante • Tratamientos quirúrgicos o mediante catéter tan solo si hay síntomas recurrentes/persistentes o una descompensación 	<p>En el SCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMSG según el algoritmo del SCA • Otros tratamientos reservados para casos seleccionados como los que presentan síntomas recurrentes/resistentes importantes o una descompensación <p>En el TEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento anticoagulante • Otros tratamientos reservados para casos seleccionados como los que presentan síntomas recurrentes/resistentes importantes o una descompensación

Se propone un algoritmo para la estratificación del riesgo de los pacientes en función de la gravedad de los síndromes coronarios agudos (SCA), el TEV y las formas de presentación de la COVID-19. *SCA de alto riesgo indica los pacientes con inestabilidad hemodinámica, disfunción ventricular izquierda o anomalías focales en el movimiento de la pared, o con un agravamiento o síntomas resistentes al tratamiento. TEV de alto riesgo indica los pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables, la presencia de signos de disfunción o dilatación ventricular derecha, o el agravamiento o presencia de síntomas resistentes al tratamiento. †COVID-19 de alto riesgo indica los pacientes con un grado de sospecha elevado o una confirmación de la COVID-19, incluidos los individuos con una carga vírica elevada, síntomas de tos o estornudos u otros síntomas respiratorios, o que tienen un riesgo de requerir intubación y de producir aerosoles de partículas víricas. ‡El apoyo hemodinámico incluye el balón de contrapulsación intraaórtico, el dispositivo de asistencia ventricular percutáneo y el oxigenador extracorpóreo de membrana. La monitorización hemodinámica indica el catéter de Swan-Ganz para la evaluación hemodinámica invasiva. Consúltense las posibles interacciones entre fármacos en las **tablas 3 y 4**. ETT = ecocardiografía transtorácica; TMSG = tratamiento médico según las guías; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

del grupo de redacción] elevación del dímero D hasta un valor >2 veces el límite superior de la normalidad) que tienen un riesgo bajo de hemorragia (74,77,78).

No está claro el papel que debe desempeñar la profilaxis antitrombótica en los pacientes en cuarentena que presentan una COVID-19 leve pero tienen comorbilidades importantes, o en los pacientes sin COVID-19 que tie-

nen un menor grado de actividad a causa de la cuarentena. A estos pacientes se les debe recomendar que se mantengan activos en su domicilio. A falta de datos de alta calidad al respecto, la profilaxis farmacológica debe reservarse para los pacientes de máximo riesgo, incluidos los que tienen una movilidad limitada y antecedentes de un TEV previo o de un cáncer activo.

TABLA 5. Áreas que requieren mayor investigación	
Área	Comentario
Pacientes con una COVID-19 leve (pacientes ambulatorios)	
Determinar el método óptimo de evaluación del riesgo en los pacientes ambulatorios con una COVID-19 leve que tienen un riesgo de sufrir un TEV	Las opciones son el modelo de Caprini, el modelo del IMPROVE y el modelo de Padua, y otros métodos de evaluación del riesgo de TEV. Esto debe compararse y ponderarse en función del riesgo de hemorragia.
Determinar la incidencia del SCA en estudios de base poblacional	
Pacientes con una COVID-19 moderada o grave sin CID (hospitalizados)	
Determinar la incidencia y los factores predictivos del TEV en los pacientes con COVID-19 que presentan insuficiencia respiratoria y/o inestabilidad hemodinámica; entre ellos se encuentran las TVP de extremidades inferiores, la TVP asociada a una vía central en las extremidades superiores o inferiores y también la EP	Son necesarios datos de cohortes (observacionales) prospectivas multicéntricas, y estos protocolos no deben interferir, sino aplicarse en paralelo, con los ensayos de intervención que se han planificado o se están realizando.
Elaborar un algoritmo apropiado para el diagnóstico del TEV incidente en los pacientes con COVID-19	El dímero D está elevado en muchos pacientes con COVID-19, si bien un valor negativo puede continuar siendo de utilidad. En algunos casos de COVID-19 con hipoxemia de gravedad creciente, puede contemplarse el uso de una CTPA en vez de un TAC sin contraste (que tan solo evalúa el parénquima pulmonar). Las cuestiones pendientes de resolver incluyen las pruebas diagnósticas para los pacientes en estado crítico, incluidos los que están en posición de decúbito prono, con opciones limitadas para realizar una CTPA o una ecografía.
Determinar la duración total óptima de la anticoagulación profiláctica	Puede ser necesario un examen de detección sistemático mediante ecografía en pacientes seleccionados.
Determinar la dosis óptima de anticoagulación profiláctica en poblaciones específicas de pacientes (por ejemplo, pacientes con obesidad o con una enfermedad renal avanzada)	Es necesaria mayor investigación sobre la posología profiláctica ajustada según el peso en los pacientes con obesidad, o la posología basada en el aclaramiento de creatinina en los pacientes con enfermedad renal.
Determinar si las HBPM son el método preferido para la profilaxis farmacológica	
Determinar el método óptimo de estratificación del riesgo y profilaxis del TEV tras el alta del hospital	Las opciones son el modelo de Caprini, el modelo del IMPROVE y el modelo de Padua, y otros métodos de evaluación del riesgo de TEV. Esto debe compararse y ponderarse en función del riesgo de hemorragia.
Determinar si el uso sistemático de dosis más altas de anticoagulantes (es decir, superiores a las dosis profilácticas descritas en las guías internacionales) aporta un beneficio neto	Una cuestión importante sería determinar si la monitorización de la actividad anti-Xa sería preferible a la del TTPa.
Determinar la incidencia y los factores predictivos del infarto agudo de miocardio de tipo 1 en los pacientes con COVID-19 y comparar sus parámetros en el proceso y sus resultados con los de los pacientes sin la infección	
Determinar el posible papel de fármacos como el danaparoiide, el fondaparinux y la sulodexida en pacientes con COVID-19 moderada/grave seleccionados	
Pacientes con una COVID-19 moderada o grave y una sospecha o presencia confirmada de CID (hospitalizados)	
Determinar si está justificado el uso sistemático de una profilaxis farmacológica del TEV o de una anticoagulación con dosis bajas o estándares de HNF o HBPM (si no hay una hemorragia manifiesta)	Una cuestión de interés es la de si debe administrarse una anticoagulación con dosis profilácticas o de otro tipo a los pacientes con CID que no presentan hemorragia, aun cuando no haya inmovilidad.
Determinar si deben tenerse en cuenta otras características clínicas y variables adicionales en el contexto de la CID (por ejemplo, linfopenia) para facilitar la estratificación del riesgo y evaluar el pronóstico	
Determinar la utilidad de otras intervenciones, incluido el empleo de concentrados de antitrombina	
Pacientes sin COVID-19 pero con comorbilidades, confinados en su domicilio durante la pandemia	
Determinar el método óptimo para la detección sistemática y la estratificación del riesgo para considerar la posible conveniencia de una profilaxis del TEV	Las opciones son el modelo de Caprini, el modelo del IMPROVE y el modelo de Padua, y otros métodos de evaluación del riesgo de TEV. Esto debe compararse y ponderarse en función del riesgo de hemorragia.
Realizar estudios a nivel poblacional para determinar las tendencias existentes en la incidencia y los resultados de la enfermedad trombótica en el período de reducción de las visitas presenciales en la consulta	Aunque es razonable el uso de la telemedicina para el control de la pandemia de COVID-19, es preciso investigar las posibles consecuencias adversas en las enfermedades no transmisibles, incluida la enfermedad trombótica.

CTPA = angiografía pulmonar con tomografía computarizada; HBPM = heparina de bajo peso molecular; HNF = heparina no fraccionada; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#); IMPROVE = *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*.

DIAGNÓSTICO DEL TEV EN PACIENTES CON COVID-19.

Como se ha descrito antes, las concentraciones elevadas de dímero D son una observación frecuente en los pacientes con COVID-19 (23), y en la actualidad no justifican el estudio diagnóstico sistemático de un posible TEV agudo si no hay manifestaciones clínicas u otro tipo de información complementaria que lo respalde. Sin embargo, el grado de sospecha respecto a un posible TEV debe ser

alto en los casos de síntomas típicos de trombosis venosa profunda (TVP), hipoxemia desproporcionada respecto a las patologías respiratorias conocidas o disfunción ventricular derecha aguda inexplicada.

Se plantea un verdadero reto diagnóstico en los pacientes con COVID-19, ya que es posible que no puedan realizarse las exploraciones de imagen empleadas para el diagnóstico de la TVP o la EP dado el riesgo de transmi-

sión de la infección a otros pacientes o a los profesionales de la salud o debido a la posible inestabilidad del paciente. Además, las exploraciones de imagen pueden resultar difíciles en el contexto de un paciente con un SDRA grave que requiere una posición de decúbito prono. El estudio diagnóstico de una posible EP no es viable debido al estado crítico de la enfermedad y a la posición prona. La ecografía de las extremidades inferiores tiene también limitaciones como consecuencia de la posición del paciente. Sin embargo, cabe argumentar que el pronóstico de los pacientes con un SDRA que requieren una posición de decúbito prono es tan grave que es posible que el estudio diagnóstico para identificar un posible TEV subyacente no modifique su evolución clínica. Una posible opción es la de considerar la posible conveniencia de una ecocardiografía para evaluar si hay signos de una disfunción ventricular derecha que se pueda estar agravando y, en circunstancias excepcionales, un coágulo en tránsito (79).

PAPEL DE LA ANTICOAGULACIÓN TERAPÉUTICA EM- PÍRICA SIN UN DIAGNÓSTICO DE TEV. Teniendo en cuenta las alteraciones de la hemostasia que se han comentado antes y las observaciones realizadas en enfermedades víricas anteriores (80), algunos clínicos utilizan una anticoagulación parenteral en dosis intermedias o plenas (terapéuticas) (en vez de una posología profiláctica) en la asistencia habitual de los pacientes con COVID-19 (81), basándose en la hipótesis de que ello pueda aportar un beneficio en la prevención de la trombosis microvascular. Sin embargo, los datos existentes al respecto son muy limitados y se basan principalmente en un análisis de subgrupo ($n = 97$) de un único estudio retrospectivo con un control limitado de los posibles factores de confusión (82). Un estudio de un solo centro de China sugirió que las concentraciones de dímero D > 1500 ng/ml tienen una sensibilidad del 85,0% y una especificidad del 88,5% en la detección de los eventos de TEV. Sin embargo, este estudio tiene la limitación de un tamaño muestral pequeño y de la falta de validación. En este momento, aunque los clínicos utilizan diversas dosis profilácticas, intermedias o terapéuticas de fármacos anticoagulantes en los pacientes, no se conoce todavía cuál es la posología óptima en los pacientes con una COVID-19 grave, y esto es algo que requiere nuevas investigaciones prospectivas. La mayor parte de los componentes del panel se decanta por considerar la posible conveniencia de utilizar una anticoagulación profiláctica, si bien una minoría piensa que es razonable el uso de una dosis intermedia o terapéutica.

TEV INCIDENTE. Son pocos los estudios publicados en los que se ha comentado la incidencia de aparición de un TEV en pacientes con COVID-19 (83,84). En un estudio retrospectivo de China, de un total de 81 pacientes con COVID-19 grave ingresados en la UCI, 20 (25%) presen-

taron un TEV incidente. Es de destacar que ninguno de los pacientes había recibido profilaxis para el TEV (85). En un estudio de 184 pacientes COVID-19 grave de 3 centros médicos universitarios de los Países Bajos, los autores señalaron que el 31% (intervalo de confianza del 95%: 20% a 41%) de los pacientes presentaron un TEV incidente. Todos los pacientes recibieron profilaxis farmacológica, si bien se observó una posología insuficiente en 2 de los 3 centros participantes (81). Estos resultados deberán ser validados en otros estudios.

Aunque no se sabe, es posible que el TEV continúe estando infradiagnosticado en los pacientes con una COVID-19 grave. Esto tiene importancia ya que el SDRA en los pacientes con COVID-19 constituye de por sí una posible etiología de la vasoconstricción pulmonar, la hipertensión pulmonar y la insuficiencia ventricular derecha. La agresión adicional causada por una EP puede resultar irrecuperable.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL TEV. La anticoagulación terapéutica es la piedra angular del tratamiento del TEV (49,86,87). Para la elección del fármaco a utilizar es necesario tener en cuenta las comorbilidades como la disfunción renal o hepática, y la función del aparato digestivo, y es probable que el medicamento elegido cambie a lo largo del período de hospitalización hasta llegar al momento del alta. En muchos pacientes graves con TEV se prefiere la anticoagulación parenteral (por ejemplo, HNF) ya que puede suspenderse temporalmente y no tiene interacciones conocidas con los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19. Sin embargo, entre los motivos de preocupación respecto a la HNF se encuentran el tiempo necesario para alcanzar un TTPa terapéutico y el aumento de la exposición de los profesionales de la salud como consecuencia de las extracciones de sangre frecuentes. Así pues, es posible que se prefiera el empleo de las HBPM en los pacientes en los que es improbable que se requiera aplicar intervenciones. Entre los beneficios que proporciona la anticoagulación oral con los ACOD se encuentran el hecho de que no requiere una monitorización, el que facilita la planificación del alta y la posibilidad de uso en el tratamiento ambulatorio. El posible riesgo (en especial en el contexto de una disfunción orgánica) puede estar en el deterioro del estado clínico y la falta de disponibilidad de fármacos efectivos para revertir su efecto en el momento oportuno en algunos centros. En los pacientes que ya pueden ser dados de alta, podría preferirse el empleo de los ACOD o las HBPM con objeto de limitar el contacto de estos pacientes con los servicios de asistencia sanitaria que es necesario para la monitorización del INR si se usan antagonistas de la vitamina K (AVK).

COVID-19 Y TRATAMIENTOS DE INTERVENCIÓN PARA EL TEV. Los equipos de respuesta para la EP permiten

prestar una asistencia multidisciplinaria a los pacientes con TEV de riesgo intermedio o alto (49,88-90). Durante la pandemia de COVID-19, de manera similar a lo que ocurre con otros servicios de consulta, los equipos de respuesta para la EP deben aplicar una transformación para pasar de la evaluación personal de pacientes hospitalizados a la consulta virtual mediante llamadas telefónicas o sistemas de telemedicina siempre que ello sea factible. Es importante señalar que se dispone de datos mínimos que indiquen una menor mortalidad con el empleo sistemático de tratamientos avanzados para el TEV (91,92). En consecuencia, el uso de técnicas de intervención mediante catéter durante el actual brote debe limitarse a las situaciones más críticas. Debe evitarse el uso indiscriminado de filtros de vena cava inferior (93). La recidiva de la EP a pesar de una anticoagulación óptima, o un TEV clínicamente trascendente en presencia de contraindicaciones absolutas para la anticoagulación serían algunas de las pocas situaciones en las que cabe considerar la posible conveniencia de colocar un filtro de vena cava inferior (11). Incluso después de haber colocado un filtro de vena cava inferior, deberá reanudarse la anticoagulación lo antes que resulte factible, y ello se hace a menudo con un aumento gradual de las dosis y una observación estrecha para detectar posibles sangrados. Por lo que respecta a las estrategias de reperfusión para la EP aguda, deben seguirse las recomendaciones de las guías actuales. Los pacientes de riesgo intermedio hemodinámicamente estables (EP de riesgo intermedio-bajo o de riesgo intermedio-alto según la clasificación de la *European Society of Cardiology* [ESC], EP submasiva según las clasificaciones previas) (49,87,91,94) deben ser tratados inicialmente mediante anticoagulación y supervisión estrecha. En el caso de que se produzca un mayor deterioro de su estado, deberá considerarse la posible conveniencia de una fibrinólisis sistémica de rescate, con la posibilidad alternativa de usar opciones basadas en intervenciones con catéter. En los pacientes con una inestabilidad hemodinámica manifiesta (EP de riesgo alto según la clasificación de la ESC, EP masiva según las clasificaciones previas) (49,87,91,94) está indicada una fibrinólisis sistémica, y las técnicas de intervención con catéter se reservan para situaciones que no son apropiadas para el uso de una fibrinólisis sistémica. A igualdad de circunstancias en el control de la infección, se prefiere iniciar el uso de un oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) a la cabecera del paciente en los casos de positividad conocida de la COVID-19 o de presencia incierta, en vez de decantarse por estrategias que requieren el uso de un laboratorio de cateterismo o de un quirófano (95). En la **figura 2** se presenta un posible algoritmo para el tratamiento basado en el riesgo causado por el TEV y la gravedad de la COVID-19.

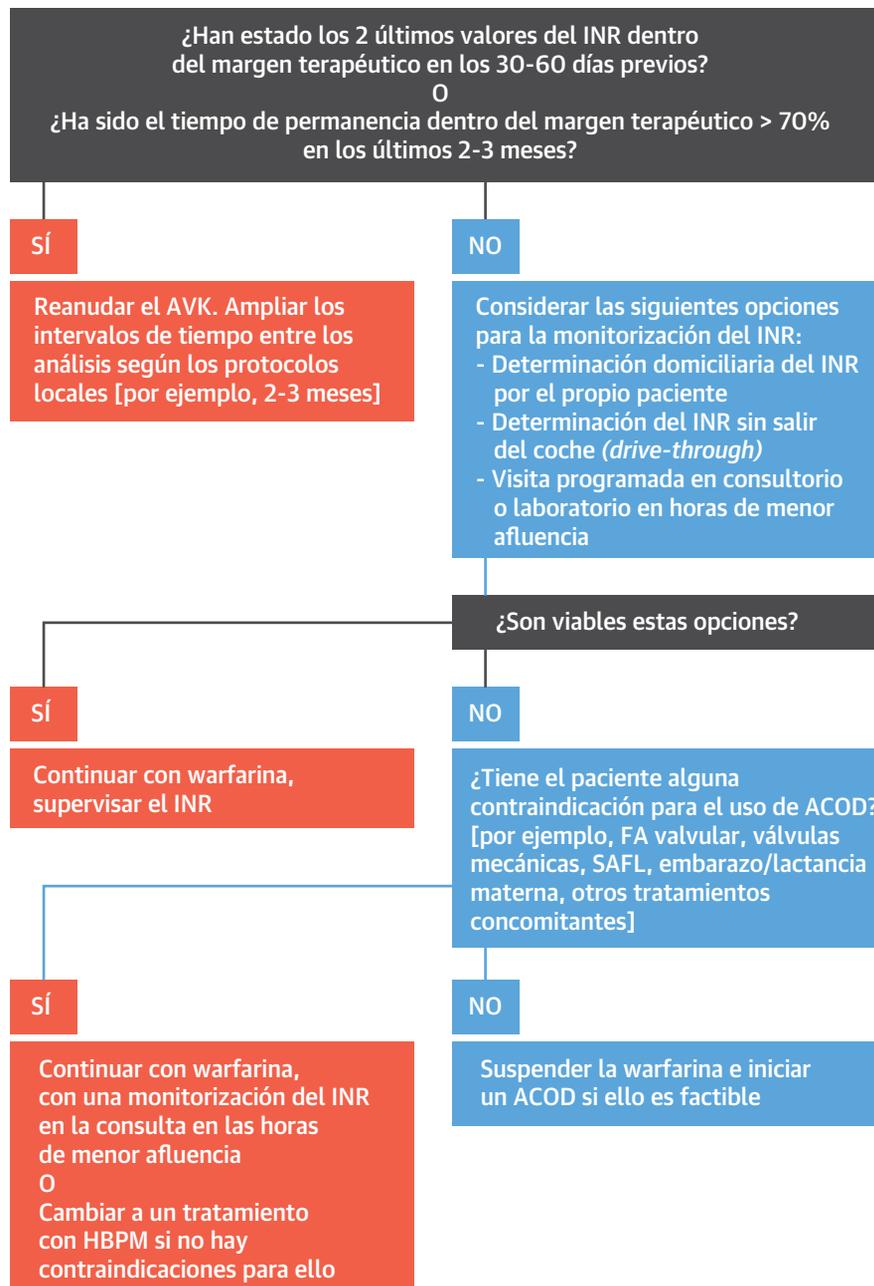
La inmensa mayoría de los pacientes con una TVP aguda sintomática deben ser tratados con anticoagulación, mediante tratamiento domiciliario siempre que sea posible. Los pocos pacientes en los que pueden ser necesarias técnicas endovasculares agudas (fibrinólisis local o embolectomía) son los que presentan flegmasía o síntomas realmente resistentes al tratamiento (96).

COVID-19 Y SCA

COVID-19 Y SCA INCIDENTE. La lesión miocárdica que se da en la COVID-19 y se pone de manifiesto por la elevación de las concentraciones de troponina cardiaca o por anomalías electrocardiográficas o ecocardiográficas se asocia a una enfermedad grave (5,36). Además, las concentraciones superiores de troponina se asocian a una COVID-19 grave (5,36). Sin embargo, no todos estos eventos se deben a un SCA trombótico. Aunque se han descrito casos testimoniales de pacientes con COVID-19 que han presentado un SCA debido a una ruptura de placa (IM de tipo 1), en la actualidad no hay casos publicados de este tipo. Estos casos se han descrito también anteriormente con la gripe u otras enfermedades víricas y se han atribuido a la combinación con un SRIS así como a una inflamación de la placa o una inflamación vascular localizada (10,97,98).

COVID-19 Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO PARA EL SCA. En las formas de presentación compatibles con un SCA debido a una ruptura de placa (es decir, IM de tipo 1) (39), debe administrarse un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble y una anticoagulación en dosis plenas, según lo establecido en la guía de *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA) y la guía de la ESC, a no ser que haya contraindicaciones (99-102). En los pacientes en los que se aprecia un riesgo elevado de hemorragia, debe considerarse la posible conveniencia de utilizar pautas de medicación con antiagregantes plaquetarios menos potentes, como el clopidogrel, dado que las complicaciones hemorrágicas no son infrecuentes. Debe prestarse también especial atención a las interacciones farmacológicas entre los antiagregantes plaquetarios o los anticoagulantes y los tratamientos en fase de investigación para la COVID-19. En general, los fármacos antitrombóticos parenterales no tienen interacciones importantes conocidas con los tratamientos que se están investigando para la COVID-19 (**tablas 4 y 5**).

COVID-19 Y TRATAMIENTOS DE INTERVENCIÓN PARA EL SCA. El ACC y la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* han presentado recientemente una guía respecto a las intervenciones a realizar en el laboratorio de cateterismo en la situación actual (84,103). Las recomendaciones indican que es razonable continuar

FIGURA 3. Consideraciones a tener en cuenta para el cambio del tratamiento con AVK como consecuencia de las limitaciones en el acceso a la asistencia o en la disponibilidad de recursos de asistencia sanitaria durante la pandemia de la COVID-19

Si se programa un cambio del fármaco anticoagulante, hay que tener la precaución de asegurarse de que el paciente es capaz de obtener y recibir el tratamiento alternativo. Entre las contraindicaciones para el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) se encuentran las siguientes: válvulas cardíacas mecánicas, fibrilación auricular (FA) valvular, embarazo o lactancia materna, síndrome antifosfolípido (SAFL) y administración conjunta de medicaciones como inhibidores potentes del CYP3A y la glucoproteína P (medicamentos azoles), inhibidores de la proteasa del VIH (depende del ACOD, puede requerir tan solo una reducción de la dosis), inductores del CYP3A4 (antiepilépticos), hierba de San Juan, rifampicina, etc. También es importante la educación sanitaria de los pacientes respecto a unos hábitos alimentarios estables mientras reciben tratamiento con un AVK. Si no se dispone del ACOD o este no ha sido autorizado por el seguro de salud, podrían usarse heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en casos seleccionados. AVK = antagonista de vitamina K; COVID-19 = enfermedad por coronavirus-2019; INR = índice normalizado internacional.

aplicando un tratamiento médico óptimo y retrasar las intervenciones cardíacas no urgentes, con objeto de preservar los EPI, así como los recursos hospitalarios como

las camas de hospitalización y de UCI, y para reducir al mínimo la exposición tanto de los pacientes como de los profesionales de la salud.

TABLA 6. Resumen de la recomendación de consenso sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia de la COVID-19

Pacientes con una COVID-19 leve (pacientes ambulatorios)

En los pacientes ambulatorios con una COVID-19 leve debe alentarse un aumento de la movilidad. Aunque no debe hacerse un uso indiscriminado de profilaxis farmacológica para el TEV, es razonable una evaluación del riesgo de TEV y del de hemorragia. Podría considerarse la posible conveniencia de una profilaxis farmacológica tras la evaluación del riesgo de forma individualizada en los pacientes con un riesgo elevado de TEV y sin un riesgo alto de hemorragia.*

No se sabe que haya ningún riesgo de desarrollar una COVID-19 grave como consecuencia del tratamiento con fármacos antitrombóticos (es decir, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes). Si los pacientes han recibido tratamiento con fármacos antitrombóticos por una enfermedad trombótica previa conocida, deberán continuar con su medicación antitrombótica según lo recomendado.

En los pacientes ambulatorios tratados con antagonistas de la vitamina K que no tienen valores recientes estables del INR y en los que no es posible realizar determinaciones del INR domiciliarias o sin salir del coche, es razonable pasar a un tratamiento con un ACOD si no existe ninguna contraindicación para ello y no hay problemas de disponibilidad ni de accesibilidad del fármaco. Si los ACOD no han sido autorizados o no se dispone de ellos, puede contemplarse el uso de una HBPM como alternativa.*

Pacientes con una COVID-19 moderada o grave sin CID (hospitalizados)

En los pacientes con COVID-19 hospitalizados debe realizarse una estratificación del riesgo para la profilaxis del TEV.

En los pacientes hospitalizados por COVID-19 y que no presentan una CID, deben administrarse dosis profilácticas de anticoagulación para la prevención del TEV.** Si la profilaxis farmacológica está contraindicada, es razonable considerar la posible conveniencia de una compresión neumática intermitente.

En los pacientes hospitalizados por COVID-19 y que no presentan una CID, los datos existentes son insuficientes para contemplar el empleo sistemático de una anticoagulación terapéutica o de dosis intermedias por vía parenteral con HNF o HBPM.*§

En este momento no puede recomendarse un examen de detección sistemática del TEV (por ejemplo, ecografía bilateral de las extremidades inferiores) en los pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentan una elevación del dímero D (>1500 ng/ml).||

Pacientes con una COVID-19 moderada o grave y una sospecha o presencia confirmada de CID (hospitalizados)

A los pacientes con una COVID-19 moderada o grave que presentan una CID pero sin una hemorragia manifiesta, se les debe administrar una anticoagulación profiláctica.**¶

En los pacientes hospitalizados por COVID-19 y una sospecha o presencia confirmada de una CID, pero sin una hemorragia manifiesta, los datos existentes son insuficientes para contemplar el empleo sistemático de una anticoagulación terapéutica o de dosis intermedias por vía parenteral con HNF o HBPM.*

En los pacientes con una COVID-19 moderada o grave que están siendo tratados con una anticoagulación terapéutica crónica y presentan una CID confirmada o una sospecha de CID, sin una hemorragia manifiesta, es razonable contemplar la posible indicación de la anticoagulación y compararla con el riesgo de hemorragia a la hora de tomar decisiones clínicas respecto a los ajustes de dosis o la interrupción de la administración. La mayoría de los autores de este artículo recomendaron reducir la intensidad de la anticoagulación en estas circunstancias clínicas, a no ser que el riesgo de trombosis se considere excesivamente elevado.¶

En los pacientes con una COVID-19 moderada o grave y una indicación para el uso de un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (por ejemplo, intervención coronaria percutánea en los 3 meses previos o infarto de miocardio reciente) en los que hay una sospecha o una presencia confirmada de una CID sin una hemorragia manifiesta, dada la falta de evidencia, las decisiones sobre el tratamiento antiagregante plaquetario deben tomarse de forma individualizada. En general, es razonable continuar con el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble si el recuento de plaquetas es > 50.000, reducirlo a un tratamiento antiagregante plaquetario con un solo fármaco si el recuento de plaquetas es > 25.000 y < 50.000, y suspenderlo si el número de plaquetas es < 25.000. Sin embargo, es posible que estas directrices tengan que ser modificadas al alza o a la baja en función del riesgo relativo individualizado de complicaciones tromboticas en comparación con las de hemorragia.

En los pacientes que han estado ingresados en el hospital y ahora son dados de alta de la COVID-19, es razonable la realización de un examen de detección sistemática del riesgo de TEV para considerar la posible conveniencia de una profilaxis farmacológica durante un período de hasta 45 días después del alta. Debe contemplarse la posible conveniencia de una profilaxis farmacológica si hay un riesgo elevado de eventos tromboticos, sin un riesgo alto de hemorragia.** Debe fomentarse la deambulacion y la actividad física.

Pacientes con COVID-19 que presentan un SCA

En los pacientes que presentan un IAMCEST y una COVID-19, los clínicos deben ponderar los riesgos y la gravedad de la forma de presentación del IAMCEST y compararlos con los de la posible gravedad de la COVID-19 en el paciente, así como el riesgo de la COVID-19 para el clínico individual y para el sistema de salud en general. Las decisiones relativas a la intervención coronaria percutánea primaria o la terapia fibrinolítica deben basarse en esa evaluación.*

Pacientes sin COVID-19 en los que se conoce la existencia previa de una enfermedad trombótica

No se sabe que haya ningún riesgo de desarrollar una COVID-19 grave como consecuencia del tratamiento con fármacos antitrombóticos. Los pacientes deben continuar con sus fármacos antitrombóticos según lo recomendado.

Con objeto de reducir al mínimo los riesgos asociados a las interacciones personales entre los profesionales de la salud y los pacientes, en la mayor parte de los casos es preferible el seguimiento con visitas virtuales y telemedicina.

Pacientes sin COVID-19 que presentan una enfermedad trombótica aparecida de novo

Con objeto de reducir al mínimo los riesgos asociados a las interacciones personales entre los profesionales de la salud y los pacientes, debe darse prioridad al tratamiento domiciliario o un alta temprana.

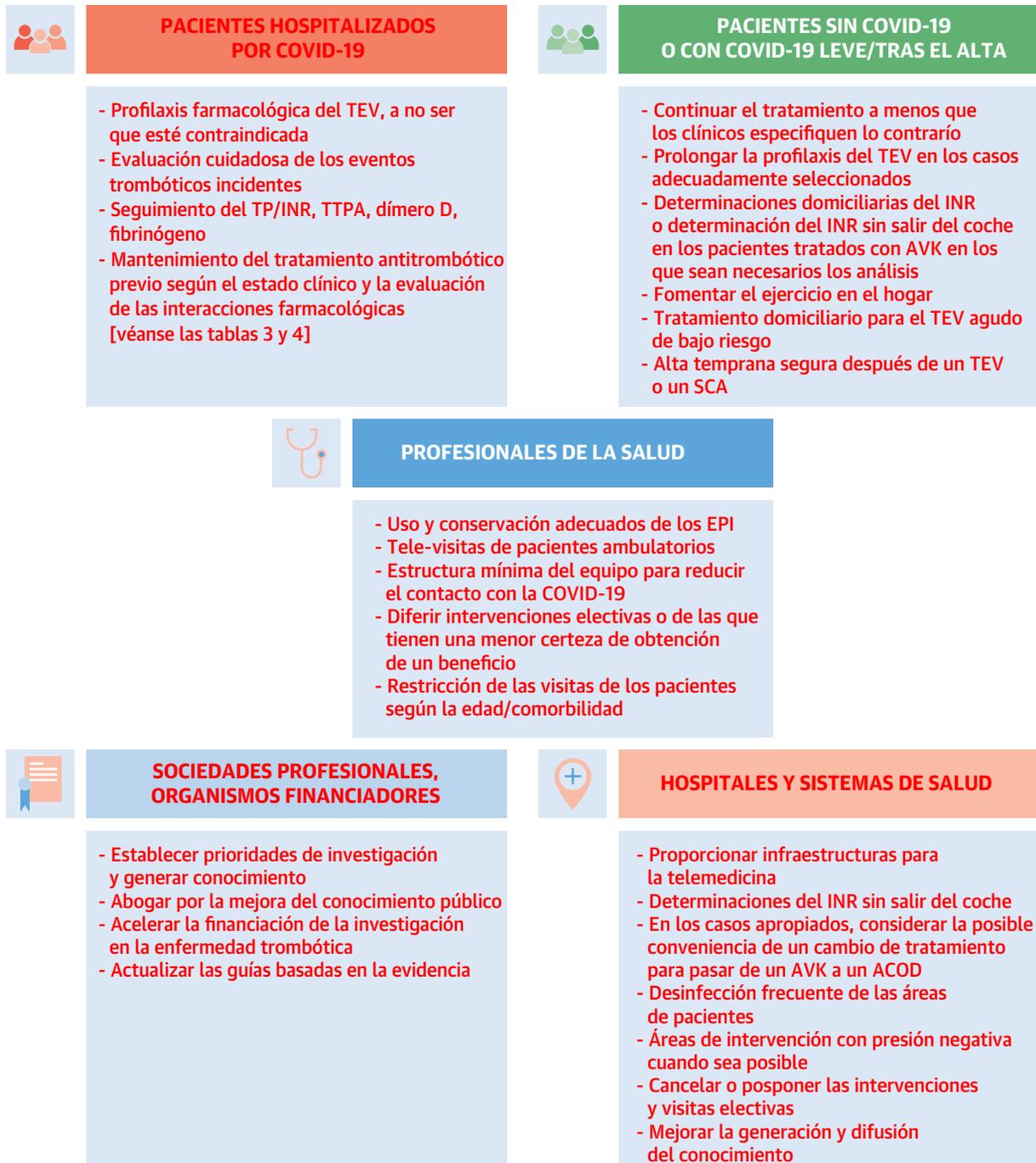
Con objeto de reducir al mínimo los riesgos asociados a las interacciones personales entre los profesionales de la salud y los pacientes, en la mayor parte de los casos es preferible el seguimiento con visitas virtuales y telemedicina.

Pacientes sin COVID-19 pero con comorbilidades (por ejemplo, TEV previo, cáncer activo, enfermedad cardiorrespiratoria importante), confinados en su domicilio durante la pandemia

Las recomendaciones incluyen el aumento de la movilidad y es razonable una evaluación del riesgo de TEV y del riesgo de hemorragia. Podría considerarse la posible conveniencia de administrar una profilaxis farmacológica tras la evaluación del riesgo de forma individualizada en los pacientes con un riesgo elevado de eventos tromboticos y sin un riesgo alto de hemorragia.

*Indica recomendaciones alcanzadas mediante el consenso de como mínimo un 66% de los autores a través del método Delphi. † Aunque no hay datos de alta calidad, algunos de los miembros del panel (55%) consideraron razonable utilizar una compresión neumática intermitente en los pacientes con una COVID-19 grave, además de la profilaxis farmacológica. Las áreas específicas que son motivo de preocupación incluían los datos limitados existentes sobre el uso de la posición de decúbito prono, así como la posible incidencia elevada de TVP asintomática preexistente. ‡ Si se contempla la posible conveniencia de una profilaxis del TEV, puede administrarse enoxaparina en dosis de 40 mg una vez al día o una pauta similar de HBPM (por ejemplo, dalteparina 5000 U al día). Puede contemplarse el uso de heparina subcutánea (5000 unidades 2 o 3 veces al día) en los pacientes con una disfunción renal (es decir, un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). § Aunque la mayor parte de los miembros del grupo de redacción hicieron esta recomendación, el 31,6% del grupo se mostró favorable a una anticoagulación en dosis intermedias (por ejemplo, enoxaparina en dosis de 1 mg/kg/día o enoxaparina en dosis de 40 mg dos veces al día o HNF con un objetivo de TTPa de 50-70 s) y un 5,2% consideraron la posible conveniencia de una anticoagulación terapéutica. || La mayoría de los investigadores recomendaron no realizar un examen de detección sistemática del TEV (68%); sin embargo, los demás miembros del grupo (32%) recomendaron considerar la posible conveniencia de hacerlo. ¶ La mayoría de los investigadores recomendaron el empleo de una anticoagulación profiláctica (54%). Una minoría de los investigadores (29,7%) votaron a favor de una anticoagulación parenteral en dosis intermedias en esta situación, y un 16,2% consideraron la posible conveniencia de una anticoagulación terapéutica. # Aunque la mayoría de los investigadores votaron a favor de reducir la intensidad de la anticoagulación si la indicación no era aguda (62%), en esta pregunta no se alcanzó el nivel de corte preespecificado del 66%. ** La mayor parte del grupo de redacción recomendó una profilaxis con ACOD (51%) y una minoría (24%) recomendaron el uso de una HBPM, si se disponía de ella y era apropiada.

ACOD = anticoagulante oral directo; INR = índice normalizado internacional; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 5.

FIGURA 4. Consideraciones a tener en cuenta respecto a la enfermedad trombótica en los pacientes, los profesionales de la salud y sistemas sanitarios y las sociedades profesionales durante la pandemia de la COVID-19

En el abordaje de la evaluación y tratamiento seguros de la enfermedad trombótica en pacientes con COVID-19 hay varios niveles de participación. Los pacientes hospitalizados con un TEV ya existente deben continuar en tratamiento con anticoagulación y se deberán tener en cuenta las interacciones farmacológicas, en especial con los medicamentos antivirales (tabla 4). En los pacientes hospitalizados que tienen una movilidad reducida debe iniciarse una profilaxis del TEV. Los pacientes que son dados de alta o que no son hospitalizados deben continuar con el tratamiento de anticoagulación recomendado. La telemedicina y las determinaciones del INR domiciliarias o sin salir del coche pueden reducir el riesgo de exposición a la COVID-19 tanto de los pacientes como de los profesionales de la salud, a la vez que aseguran un manejo apropiado de la anticoagulación. En los casos en que sea apropiado, considerar la posible conveniencia de un cambio de tratamiento para pasar de un AVK a un ACOD, con objeto de reducir la necesidad de determinaciones frecuentes del INR. Los profesionales de la salud deben mantener las precauciones existentes, incluido el uso de equipos de protección individual (EPI) y la reducción al mínimo del contacto personal con los pacientes con COVID-19. Si son necesarias intervenciones urgentes para la enfermedad trombótica (por ejemplo, cateterismo cardíaco, trombectomía pulmonar), deben desinfectarse las áreas de intervención y se utilizarán quirófanos con sistemas de presión negativa si se dispone de ellos. Se recomienda la financiación rápida de estudios de observación y ensayos controlados y aleatorizados sobre el tratamiento de la enfermedad trombótica. TP = tiempo de protrombina; TTPA = tiempo de tromboplastina parcial activado; otras abreviaturas como en las figuras 1 y 3.

Antes de la intervención debe hacerse todo lo posible por diferenciar las formas de presentación correspondientes a una lesión miocárdica inespecífica, una miocarditis o una verdadera ruptura de placa (103). Debe considerarse la posible conveniencia de aplicar un umbral bajo para el uso de la ecocardiografía transtorácica para identificar posibles anomalías del movimiento de la pared antes de activar el laboratorio de cateterismo. Incluso en el caso de un IM con elevación del segmento ST (IAMCEST), en el que la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria reduce la mortalidad y los reinfartos, debe tenerse en cuenta el riesgo de transmisión de la COVID-19 de los pacientes a los profesionales de la salud o viceversa (vectores asintomáticos). Teniendo esto en cuenta, algunos centros concretos de China y de otros lugares han elaborado protocolos de SCA restrictivos que requieren que se considere la posible conveniencia de un tratamiento fibrinolítico en algunos pacientes con IAMCEST seleccionados (104). En los centros en los que la realización de una ICP en el momento oportuno es menos viable puede ser más probable la adopción de una estrategia de este tipo. Sin embargo, dado que la forma de presentación de la COVID-19 puede imitar la de un SCA (por ejemplo, en presencia de una miocarditis), el tratamiento fibrinolítico debe usarse con precaución.

ESTADO CRÍTICO EN LA ENFERMEDAD POR SARS-COV-2 Y TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

Es probable que el riesgo de TEV, que se incrementa en los pacientes en estado grave, sea aún mayor en los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 que se encuentran en un estado crítico. Aparte de las alteraciones de la hemostasia, la inmovilidad (un estado inflamatorio sistémico), la ventilación mecánica y los catéteres venosos centrales son factores que contribuyen a aumentar el riesgo de TEV en el entorno de la UCI (105-107), y los déficits nutricionales y la disfunción hepática pueden interferir también en la producción de los factores de la coagulación (108). Las alteraciones de la farmacocinética en los pacientes en estado crítico pueden requerir ajustes de la dosis de anticoagulación (109), a causa de factores relacionados con la absorción, el metabolismo o la eliminación renal (o hepática) de estos fármacos en el contexto de una posible disfunción orgánica.

Se recomienda la anticoagulación parenteral en la mayor parte de los casos en los que es necesario un tratamiento anticoagulante para una enfermedad trombótica conocida. La HNF puede usarse en situaciones en las que se prevén intervenciones o en pacientes con un deterioro creciente de la función renal. Si no se prevé que sean necesarias intervenciones urgentes, las HBPM constituyen una alternativa razonable (54). En los pacientes que re-

quieran un ECMO, es frecuente que sea necesaria una anticoagulación para mantener la permeabilidad del circuito, en especial en situaciones de flujo más bajo. No se conocen las tasas de complicaciones en los pacientes con infección por el SARS-CoV-2, pero las tasas de trombosis y de hemorragia pueden ser de hasta un 53% y un 16%, respectivamente, en otras poblaciones con insuficiencia respiratoria (110). Los datos existentes sobre los resultados clínicos del ECMO en los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 son limitados y sugieren una mala evolución, de tal manera que en una serie fallecieron 5 de 6 pacientes y en otra 3 de 3 (20,26). Los datos actualmente existentes son insuficientes para recomendar objetivos de coagulación para los pacientes con COVID-19 que necesitan un ECMO (111).

OTRAS CONSIDERACIONES. Como se ha mencionado antes, la COVID-19 grave puede predisponer a la CID, y estos pacientes presentan una evolución especialmente desfavorable (7). Es apropiado aplicar tratamiento de soporte y abordar la hipoxia subyacente o la posible coinfección (29). Los datos existentes son insuficientes para poder recomendar umbrales para la transfusión diferentes de los recomendados para otros pacientes en estado crítico. Si se prevé la realización de intervenciones invasivas, puede considerarse la posible conveniencia de una transfusión profiláctica de plaquetas, plasma fresco congelado, fibrinógeno o concentrado de complejo de protrombina (29). Por último, los pacientes en los que es necesario un tratamiento con un objetivo de control de temperatura pueden presentar prolongaciones tanto del TP como del TTPa, sin que haya signos de diátesis hemorrágica (112). Por consiguiente, en la actualidad no se recomienda una corrección de la coagulopatía en pacientes no seleccionados si no hay una hemorragia manifiesta.

CID Y CONSIDERACIONES RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. La CID es frecuente en muchos pacientes en estado crítico (113), incluidos los que sufren una COVID-19 (7,114). No está claro si la COVID-19 tiene o no unas características específicas que causen una activación directa de la coagulación. La mejor forma de establecer el diagnóstico de CID es el empleo de la calculadora de la puntuación de CID de la ISTH (29). La vigilancia analítica regular del recuento de plaquetas, el TP, el dímero D y el fibrinógeno en los pacientes con COVID-19 es importante para el diagnóstico de un agravamiento de la coagulopatía. El primer paso en el tratamiento de la CID consiste en identificar y tratar el trastorno o trastornos subyacentes. Las sobreinfecciones bacterianas deben tratarse de forma agresiva.

Además de prevenir el TEV, la profilaxis con HBPM puede reducir también la generación de trombina y modificar el curso de la CID. Hay algunos resultados preliminares que, a pesar de haberse obtenido con un número reducido de eventos y con un ajuste limitado, pueden sugerir una respuesta favorable con una profilaxis de HBPM (82,114). Los fármacos antiagregantes plaquetarios de acción prolongada deben suspenderse generalmente en la mayor parte de los pacientes con CID, a menos que sean necesarios (por ejemplo, por un antecedente reciente de SCA o de implante de un *stent*). En los pacientes con una COVID-19 moderada o grave en los que hay una indicación para el uso de un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (por ejemplo, una ICP en los 3 meses previos o un IM reciente) y se sospecha o se ha confirmado la presencia de una CID sin hemorragia manifiesta, dada la falta de evidencia las decisiones respecto al tratamiento antiagregante plaquetario deben tomarse de forma individualizada. En general, es razonable continuar con el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble si el recuento de plaquetas es ≥ 50.000 , reducirlo a un tratamiento antiagregante plaquetario con un solo fármaco si el recuento de plaquetas es ≥ 25.000 y < 50.000 , y suspenderlo si el número de plaquetas es < 25.000 . Sin embargo, es posible que estas directrices tengan que ser modificadas al alza o a la baja en función del riesgo relativo individualizado de complicaciones trombóticas asociadas a un *stent* frente a las de hemorragia. La recuperación de una CID depende de que la fibrinólisis endógena desintegre los trombos diseminados.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA. La hemorragia clínicamente manifiesta es infrecuente en el contexto de la COVID-19. Sin embargo, cuando se produce un sangrado en una CID asociada a la COVID-19, debe considerarse la posible conveniencia de un apoyo mediante hemoderivados tal como se hace en una coagulopatía séptica (115). De forma resumida, el pilar fundamental de la transfusión de hemoderivados es el siguiente: concentrados de plaquetas para mantener un recuento de plaquetas $> 50 \times 10^9/l$ en los pacientes con CID que presentan una hemorragia activa o $> 20 \times 10^9/l$ en los que tienen un riesgo alto de hemorragia o necesitan intervenciones invasivas, plasma fresco congelado (15 a 25 ml/kg) en los pacientes con una hemorragia activa junto con una prolongación del TP o del TTPa ($> 1,5$ veces el valor normal) o una disminución del fibrinógeno ($< 1,5$ g/l), concentrados de fibrinógeno o crioprecipitado en los pacientes con una hipofibrinogenemia grave persistente ($< 1,5$ g/l) y concentrados de complejo de protrombina si no es posible la transfusión de plasma fresco congelado. A la vista de los datos existentes, el ácido tranexámico no debe usarse habitualmente para la CID asociada a la COVID-19.

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON UNA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA Y SIN COVID-19

El objetivo principal del tratamiento de los pacientes con una enfermedad trombótica ya conocida o de nueva aparición, pero sin COVID-19 es proporcionar una protección antitrombótica suficiente, al tiempo que se reduce al mínimo el contacto físico entre los pacientes, los profesionales de la salud y el sistema sanitario. Cuando sea posible, debe aplicarse un tratamiento ambulatorio o un alta temprana en el TEV (116-118), y debe considerarse también la posible conveniencia de un alta precoz tras la estabilización de la medicación en el SCA de bajo riesgo o la ICP para un SCA de alto riesgo (99-101). La telemedicina debe ser el método preferido de seguimiento, y las visitas presenciales deben reservarse tan solo para las situaciones que no puedan abordarse mediante telemedicina o que puedan justificar una hospitalización.

En general, en los pacientes con una enfermedad trombótica conocida y sin COVID-19, debe seguirse una farmacoterapia similar a la del período previo a la pandemia. Aunque un documento reciente de los CDC ha indicado un aumento del riesgo de COVID-19 grave en los pacientes tratados con fármacos antitrombóticos (119), no hay ninguna evidencia que indique que los antiagregantes plaquetarios o los anticoagulantes aumenten el riesgo de contraer la COVID-19 o de desarrollar una COVID-19 grave. Debe proporcionarse a los pacientes una educación sanitaria suficiente como para que realicen por sí mismos una vigilancia de los síntomas y eviten las visitas innecesarias en servicios de urgencias por molestias de sangrado.

En los pacientes tratados con AVK, la monitorización frecuente del INR puede plantear dificultades logísticas a causa de los confinamientos y puede aumentar innecesariamente el riesgo de exposición al SARS-CoV-2. En consecuencia, deben considerarse seriamente otras posibles alternativas, incluido el uso de intervalos más prolongados entre las determinaciones del INR si los valores previos se han mantenido estables (120). Otras alternativas son las comprobaciones del INR domiciliarias, si ello puede ponerse en marcha de forma rápida, las determinaciones del INR sin salir del coche (*drive-through*) o el cambio de tratamiento para pasar a un ACOD o a una HBPM cuando ello sea apropiado clínicamente (figura 3). Se presenta un resumen de las recomendaciones clave en la tabla 6.

REPERCUSIONES DE LA COVID-19 EN LOS PROFESIONALES DE LA SALUD Y LOS SISTEMAS DE ASISTENCIA SANITARIA

CONSIDERACIONES RELATIVAS A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD. Los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos recomiendan el empleo de

EPI personales para el contacto y las gotículas por parte de los profesionales de la salud en su asistencia ordinaria de los pacientes con COVID-19. Si se lleva a cabo una intervención que genere aerosoles (por ejemplo, intubación, extubación, reanimación cardiopulmonar), se recomienda el uso de un EPI adicional para transmisión por el aire, con una mascarilla N95. El uso de la telemedicina en vez de las visitas presenciales en la consulta es una estrategia que permite reducir al mínimo la exposición física. Se ha presentado una información más detallada al respecto en otras publicaciones (5,103).

Pueden ser útiles las siguientes consideraciones específicas para la asistencia de los pacientes con una enfermedad trombótica. Debe contemplarse el uso de los contactos telefónicos y de telemedicina para todas las citas programadas no urgentes. En las visitas que sea necesario realizar presencialmente, son consideraciones importantes a tener en cuenta las restricciones del número de personas y su escalonamiento (20). En la asistencia de pacientes con COVID-19 que requieran intervenciones urgentes, como intervenciones para un SCA, una EP de alto riesgo o una isquemia crítica de extremidad, deberá intervenir el menor número posible de personal necesario. En el caso de pacientes sin infección conocida, los profesionales de la salud deben realizar una detección sistemática de la exposición previa a la COVID-19 o la infectividad de los pacientes, considerar la posible conveniencia de utilizar un EPI durante la intervención y aplicar técnicas de desinfección tras la intervención, según se ha descrito ya anteriormente (103). En los pacientes en los que es necesario un cateterismo cardiaco urgente inmediato y no se conoce la positividad o no para la COVID-19, se recomienda el empleo de un EPI para la transmisión aérea con una mascarilla N95 o una máscara de purificación del aire (121,122).

CONSIDERACIONES RELATIVAS A LOS SISTEMAS DE SALUD. La implicación activa de los sistemas de salud por lo que respecta a la asistencia de los pacientes con una enfermedad trombótica es crucial para alcanzar unos resultados óptimos tanto en los pacientes con infección de COVID-19 como en los pacientes sin infección. Si ello es factible, deben asignarse recursos que hagan posible llevar a cabo determinaciones del INR domiciliarias y sin salir del coche. Además, los sistemas de salud deben considerar también la monitorización y la introducción de los ajustes necesarios en los algoritmos para el tratamiento de los pacientes con una sospecha de IAMCEST o de EP grave que requieran la intervención de equipos de respuesta a la embolia pulmonar (PERT). Si se consideran necesarias intervenciones en pacientes con infección de COVID-19, deben aplicarse protocolos específicos por lo que respecta al uso de EPI y la desinfección de las áreas.

PAPEL DE LAS SOCIEDADES PROFESIONALES

Las sociedades profesionales, junto con otros, desempeñan un importante papel en la generación y difusión de conocimientos respecto a diversos aspectos de la COVID-19 (5,84,103), así como un liderazgo a través del ejemplo. Como ejemplos ilustrativos cabe citar las decisiones responsables y juiciosas del ACC de cancelar las Sesiones Científicas Anuales de 2020, las de la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* de cancelar las Sesiones Científicas Anuales de 2020 y las de la ISTH de cancelar el XXVIII Congreso de la ISTH para promover el distanciamiento social y evitar una mayor diseminación de la enfermedad. Las medidas para permitir que las reuniones se continúen realizando de manera virtual, como ha ocurrido con las recientes sesiones científicas del ACC (en este caso sin coste alguno) promueven también la difusión del conocimiento y el sentido de comunidad, y hacen posible una apariencia de normalidad en estos tiempos difíciles. Muchas sociedades profesionales, entre ellas ACC, AHA, *American Society of Hematology*, ESC, ISTH y otras recopilan los recursos relativos a la COVID-19 en páginas web específicas para ello. Las sociedades profesionales pueden fomentar también una generación colaborativa de conocimientos mediante el apoyo a estudios de investigación original multicéntricos y multinacionales, destinados a abordar cuestiones clínicas o analíticas acuciantes (figura 4).

CONSIDERACIONES DE SALUD PÚBLICA RELATIVAS A LA ASISTENCIA DE LA ENFERMEDAD TROMBÓTICA

La Organización Mundial de la Salud y los organismos gubernamentales han reconocido la importancia crucial de las intervenciones de salud pública a nivel de la sociedad (incluidas las de distanciamiento social y autoaislamiento) para reducir las tasas de transmisión y aliviar la carga que soportan los sistemas de salud (123). En la mayor parte de áreas afectadas, los gobiernos han decretado cuarentenas domiciliarias obligatorias para todo el personal no esencial (124-126). Hay varias cuestiones importantes a tener en cuenta por lo que respecta a estas intervenciones en lo relativo a la enfermedad trombótica.

En primer lugar, dadas las recomendaciones existentes de permanecer en casa, con una reducción de la actividad diaria y un estilo de vida sedentario, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de TEV (127-131). Los clínicos deben ser conscientes de ello (sobre todo en los adultos de edad avanzada y en los pacientes de mayor riesgo) y deben proporcionar una educación sanitaria respecto a la importancia de realizar actividades en el hogar para atenuar ese riesgo (132). En segundo lugar, al verse alteradas las rutinas diarias, pueden producirse cambios en la alimentación (sobre todo por lo que respecta al consumo diario de ver-

duras, que son la principal fuente de vitamina K en la dieta occidental) que afecten a los pacientes que reciben tratamiento con AVK. Cuando las medidas de cuarentena se hacen más estrictas, los cambios de la alimentación y el consumo de vitamina K pueden tener repercusiones en los valores del INR. Los clínicos y los pacientes deben ser conscientes de esos riesgos y debe aconsejarse a los pacientes que mantengan en la mayor medida posible una alimentación estable. En tercer lugar, la pandemia de COVID-19 ha producido unos efectos económicos nocivos (133), de tal manera que Naciones Unidas calculan que es probable que el coste para la economía mundial sea de más de 2 billones de dólares en el año 2020. Estas pérdidas pueden afectar negativamente al tratamiento de las enfermedades tromboticas de los pacientes. Se han observado unas tasas superiores de TEV y de resultados adversos en las personas socioeconómicamente desfavorecidas (134,135). A medida que continúen evolucionando los efectos económicos de la COVID-19, es posible que estas comunidades se vean sometidas a nuevas tensiones importantes.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Son necesarios más datos, así como datos de mejor calidad, para determinar de qué forma interactúan la COVID-19 y la enfermedad trombotica. Estos datos, obtenidos a poder ser mediante estudios prospectivos, multicéntricos y multinacionales, podrían ser útiles para esclarecer las semejanzas y diferencias que existen en la forma de presentación y los resultados de la enfermedad en los pacientes con COVID-19 y una enfermedad tromboembólica preexistente o incidente, y podrán facilitar la identificación de estrategias de tratamiento útiles para optimizar los resultados obtenidos en esos pacientes. En la actualidad está en marcha un gran registro internacional de pacientes con tromboembolismo venoso (el registro RIETE [Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica]) (136) que incorpora datos relativos a la COVID-19, y se está iniciando un registro prospectivo y con validación, específico para el estudio de la COVID-19 y otros resultados cardiovasculares (registro CORONA-VTE; *BWH Thrombosis Research Group*; investigador principal: G.P.). Se ha puesto en marcha un registro multicéntrico, multinacional del SCA, así como un nuevo registro de la AHA respecto a la asistencia cardiovascular y los resultados obtenidos en esos pacientes. Debe prestarse también especial atención a los pacientes con una enfermedad tromboembólica preexistente que tienen un acceso limitado a la asistencia ante la epidemia de la COVID-19, que ha dificultado los traslados y ha limitado los recursos de que dispone el sistema de asistencia sanitaria.

Los organismos financiadores, las sociedades profesionales y las organizaciones con una participación activa de los pacientes desempeñarán un papel importante por lo

que respecta a la futura investigación en este campo. Los organismos financiadores, como los *National Institutes of Health* (que han respondido ya con rapidez) (137), deberán continuar prestando una atención específica a esta pandemia. Es necesaria una coordinación y cooperación para abordar rápidamente las prioridades de investigación, incluidas las relativas a la enfermedad tromboembólica (tabla 5). Organizaciones como el *Patient-Centered Outcomes Research Institute* y el *North American Thrombosis Forum* pueden hacer posible que la voz y las preocupaciones de los pacientes se encuentren entre las prioridades de las preguntas de investigación. Las sociedades profesionales, como AHA, ESC, ISTH, *International Union of Angiology* y otras, deben promover la generación y difusión del conocimiento y abogar por ello en esta difícil situación.

En este artículo se ha presentado un resumen y una orientación provisionales respecto a algunas consideraciones relativas a la enfermedad trombotica y el tratamiento antitrombotico durante la pandemia de la COVID-19. Esta guía deberá ser complementaria, y no sustituir, a la toma de decisiones clínica. Deben tenerse en cuenta los matices de las conversaciones entre pacientes y clínicos para la toma de decisiones apropiadas centradas en el paciente.

En conclusión, la enfermedad trombotica puede ser un factor previo o una complicación incidente en los pacientes con COVID-19. Hay algunas consideraciones importantes en cuanto al uso preventivo y terapéutico de los fármacos antitromboticos que deben tenerse en cuenta para atenuar los eventos tromboticos y hemorrágicos en estos pacientes de alto riesgo. Los organismos financiadores, las sociedades profesionales, los pacientes, los clínicos y los investigadores deben colaborar para abordar de manera efectiva y eficiente numerosas cuestiones cruciales en las que hay una carencia de conocimientos.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a Kathryn Mikkelsen, MBA, del *North American Thrombosis Forum*, y a Adriana Visonà, MD, de la *European Society of Vascular Medicine* por sus comentarios en relación con esta iniciativa. Los autores reconocen y agradecen la ayuda de Julie Der Nigoghossian en el diseño gráfico.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Behnood Bikdeli, NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center, 622 West 168th Street, PH 3-347, New York, New York 10032, Estados Unidos. Correo electrónico: bb2813@cumc.columbia.edu, Behnood.bikdeli@yale.edu. Twitter: @bbikdeli. O BIEN Dr. Mahesh V. Madhavan, NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center, 622 West 168th Street, PH 3-347, New York, New York 10032, Estados Unidos. Correo electrónico: mvm2122@cumc.columbia.edu. Twitter: @MVMadhavanMD.

BIBLIOGRAFÍA

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation report - 46. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2. Accessed on March 12 2020.
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020;41:1798-800.
- Clerkin KJ, Fried JA, Rakhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020 Mar 21 [E-pub ahead of print].
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2352-71.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27 [E-pub ahead of print].
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18: 844-7.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020 Mar 4 [E-pub ahead of print].
- Lew TW, Kwek TK, Tai D, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003; 290:374-80.
- Madjid M, Abohaday I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J* 2004;31:4-13.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149: 315-52.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181:281-92.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586-90.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7 [E-pub ahead of print].
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28 [E-pub ahead of print].
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24 [E-pub ahead of print].
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar 13 [E-pub ahead of print].
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
- Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001;103: 1718-20.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-8.
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost* 2020 Apr 3 [E-pub ahead of print].
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 16 [E-pub ahead of print].
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 3 [E-pub ahead of print].
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
- Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020 Mar 17 [E-pub ahead of print].
- Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, Franchini M, Favaloro EJ. Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:459-63.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145:24-33.
- Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN, et al. Factors associated with D-dimer levels in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2014;9:e90978.
- Ramacciotti E, Agati LB, Aguiar VCR, et al. Zika and chikungunya virus and risk for venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029618821184.
- Smither SJ, O'Brien LM, Eastaugh L, et al. Haemostatic changes in five patients infected with ebola virus. *Viruses* 2019;11:647.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:428-30.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:e38.
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020 Mar 10 [E-pub ahead of print].
- Zimmermann FM, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 3 Trial: a comparison of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in patients with multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 2015;170:619-26.e2.
- Januzzi JL Jr. Troponin and BNP use in COVID-19. *Cardiology Magazine*. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>. Accessed April 7, 2020.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
- Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular adverse events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of more than 20,000 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6: e006278.
- Economopoulou P, Kotsakis A, Kapiris I, Kentezopoulou N. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Manag Res* 2015;7:133-43.
- Zhu Z, Fu Y, Tian D, et al. Combination of the immune modulator fingolimod with alteplase in acute ischemic stroke: a pilot trial. *Circulation* 2015;132:1104-12.
- Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:264-72.
- Prescribing information. Brilinta (ticagrelor). Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 2011.
- Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Canada. AstraZeneca Canada, 2011.
- Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bio-activation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:219-28.
- Marsousi N, Daali Y, Fontana P, et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2018;57: 1347-54.
- Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092-9.

49. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
50. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
51. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9.
52. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-9.
53. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018;2:3198-225.
54. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-226S.
55. Albertsen IE, Nielsen PB. Searching for high-risk venous thromboembolism patients using risk scores: adding to the heap or closing a gap? *Thromb Haemost* 2018;118:1686-7.
56. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7.
57. Arcelus JI, Candocia S, Traverso CI, Fabrega F, Caprini JA, Hasty JH. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17 Suppl 3: 313-8.
58. Liu X, Liu C, Chen X, Wu W, Lu G. Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: a retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:538-43.
59. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001152.
60. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr., FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140:706-14.
61. Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020 Apr 9 [E-pub ahead of print].
62. Hunt BJ. Hemostasis at extremes of body weight. *Semin Thromb Hemost* 2018;44:632-9.
63. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 92: Venous thromboembolism: reducing the risk. Available at: <http://www.1000livesplus.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1011/CG92NICEGuidelinePDF.pdf>. Accessed March 30, 2020.
64. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>. Accessed April 7, 2020.
65. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 2013;128: 1003-20.
66. Popoola VO, Tavakoli F, Lau BD, et al. Exploring the impact of route of administration on medication acceptance in hospitalized patients: Implications for venous thromboembolism prevention. *Thromb Res* 2017;160:109-13.
67. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317-59.
68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guideline No. 37a, 2015. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg%5f37a.pdf>. Accessed April 1, 2020.
69. Ikesaka R, Delluc A, Le Gal G, Carrier M. Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;133: 682-7.
70. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
71. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016; 375:534-44.
72. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.
73. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med* 2018; 379:1118-27.
74. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open* 2020;4:e59-65.
75. Dentali F, Mumoli N, Prisco D, Fontanella A, Di Minno MN. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost* 2017;117:606-17.
76. Schindewolf M, Weitz JI. Broadening the categories of patients eligible for extended venous thromboembolism treatment. *Thromb Haemost* 2020;120:14-26.
77. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Improved benefit risk profile of rivaroxaban in a subpopulation of the MAGELLAN study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619886022.
78. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, et al. D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: a subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:479-87.
79. Bikdeli B, Lobo JL, Jimenez D, et al. Early use of echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009042.
80. Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN, et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019;7:317-24.
81. Klok FA, Kruijff MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 Apr 10 [E-pub ahead of print].
82. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 Mar 27 [E-pub ahead of print].
83. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2:e200067.
84. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020;41: 1858.
85. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 9 [E-pub ahead of print].
86. Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2:3257-91.
87. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
88. Reza N, Dudzinski DM. Pulmonary embolism response teams. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2015;17:27.
89. Barnes GD, Kabrhel C, Courtney DM, et al. Diversity in the pulmonary embolism response team model: an organizational survey of the National PERT Consortium Members. *Chest* 2016; 150:1414-7.
90. Rosovsky R, Zhao K, Sista A, Rivera-Lebron B, Kabrhel C. Pulmonary embolism response teams: Purpose, evidence for efficacy, and future research directions. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3: 315-30.
91. Giri J, Sista AK, Weinberg I, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current

- status and principles for the development of novel evidence: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140: e774-801.
92. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311: 2414-21.
93. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1587-97.
94. Jimenez D, Bikdeli B, Marshall PS, Tapson V. Aggressive treatment of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 2018;39:569-81.
95. Ain DL, Albaghdadi M, Giri J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and outcomes in massive pulmonary embolism: Two eras at an urban tertiary care hospital. *Vasc Med* 2018;23: 60-4.
96. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377:2240-52.
97. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-53.
98. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10:83-92.
99. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:2354-94.
100. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
101. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
102. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
103. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2372-5.
104. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020 Mar 11 [E-pub ahead of print].
105. Cook D, Attia J, Weaver B, McDonald E, Meade M, Crowther M. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2000;15: 127-32.
106. Minet C, Potton L, Bonadona A, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care* 2015; 19:287.
107. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003;124: 357s.
108. Crowther MA, McDonald E, Johnston M, Cook D. Vitamin K deficiency and D-dimer levels in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:49-52.
109. Smith BS, Yogaratham D, Levasseur- Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest* 2012;141:1327-36.
110. Sklar MC, Sy E, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:2242-50.
111. Extracorporeal Life Support Organization. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. v1.4; 2017. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.12155>. Accessed April 1, 2020.
112. Stockmann H, Krannich A, Schroeder T, Storm C. Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2014;85:1494-503.
113. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370:847-59.
114. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417: 822-8.
115. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from 3 guidelines. *J Thromb Haemost* 2013 Feb 4 [E-pub ahead of print].
116. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
117. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42:134-44.
118. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J* 2020; 41:509-18.
119. Centers for Disease Control and Prevention. Implementation of mitigation strategies for communities with local COVID-19 transmission. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/community-mitigation-strategy.pdf>. Accessed March 23, 2020.
120. Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 155:653-9, W201-3.
121. Han Y, Zeng H, Jiang H, et al. CSC Expert consensus on principles of clinical management of patients with severe emergent cardiovascular diseases during the COVID-19 epidemic. *Circulation* 2020 Mar 27 [E-pub ahead of print].
122. Stefanini GG, Azzolini E, Condorelli G. Critical organizational issues for cardiologists in the COVID-19 outbreak: a frontline experience from Milan, Italy. *Circulation* 2020 Mar 24 [E-pub ahead of print].
123. Kluge HHP. Every country needs to take bold-est actions to stop COVID-19 [statement]. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2020.
124. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): 15-day Pause. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2020.
125. The Novel Coronavirus (COVID-19). Jerusalem, Israel: Israel Ministry of Health, 2020.
126. Hubei Provincial People's Government. [Hubei strengthens epidemic prevention and control: implement strictest 24-hour closed management for all communities in urban and rural areas]; 2020. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/21/2/374>. Accessed March 26, 2020.
127. Engbers MJ, Blom JW, Cushman M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. Functional impairment and risk of venous thrombosis in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2003-8.
128. Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, Rimm E, Camargo CA Jr. Physical inactivity and idiopathic pulmonary embolism in women: prospective study. *BMJ* 2011;343:d3867.
129. Lutsey PL, Virnig BA, Durham SB, et al. Correlates and consequences of venous thromboembolism: the Iowa Women's Health Study. *Am J Public Health* 2010;100:1506-13.
130. Bikdeli B. When the game demons take real lives: a call for global awareness raising for venous thromboembolism. *Thromb Res* 2012;129:207.
131. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003;21:374-6.
132. World Health Organization Regional Office for Europe. Stay physically active during self-quarantine. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, 2020.
133. Organization for Economic Cooperation and Development. OECD Economic Outlook, Interim Report March 2020. Available at: https://www.oecd-ilibrary.org/economics/oecd-economic-outlook/volume-2019/issue-2_7969896b-en. Accessed April 1, 2020.
134. Kort D, van Rein N, van der Meer FJM, et al. Relationship between neighborhood socioeco-

- nomic status and venous thromboembolism: results from a population-based study. *J Thromb Haemost* 2017;15:2352-60.
- 135.** Isma N, Merlo J, Ohlsson H, Svensson PJ, Lindblad B, Gottsater A. Socioeconomic factors and concomitant diseases are related to the risk for venous thromboembolism during long time follow-up. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36: 58-64.
- 136.** Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost* 2018;118:214-24.
- 137.** National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): information for NIH applicants and recipients of NIH funding. Available at: https://grants.nih.gov/grants/natural_disasters/corona-virus.htm. Accessed March 24, 2020.
- 138.** Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:195-204.
- 139.** Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361: 1767-72.
- 140.** Tsui KL, Leung TC, Yam LY, et al. Coronary plaque instability in severe acute respiratory syndrome. *Int J Cardiol* 2005;99:471-2.
- 141.** Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol* 2004;251: 1227-31.
- 142.** Wong RSM, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003;326:1358-62.
- 143.** Zhou J, Chu H, Li C, et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *J Infect Dis* 2013;209: 1331-42.
- 144.** Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis* 2016;213:712-22.
- 145.** Who Mers-Cov Research Group. State of knowledge and data gaps of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in humans. *PLoS Curr* 2013;5. ecurrents.outbreaks. Obf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8.
- 146.** Dimakakos E, Grapsa D, Vathiotis I, et al. H1N1-induced venous thromboembolic events? results of a single-institution case series. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw214.
- 147.** Bunce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis* 2011;52:e14-7.
- 148.** Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003;107:762-8.
- 149.** Zhu T, Carcaillon L, Martinez I, et al. Association of influenza vaccination with reduced risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;102:1259-64.
- 150.** Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351:2611-8.
- 151.** Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis* 2012;206:1652-9.
- 152.** Davison AM, Thomson D, Robson JS. Intravascular coagulation complicating influenza A virus infection. *Br Med J* 1973;1:654-5.
- 153.** Talley NA, Assumpcao CA. Disseminated intravascular clotting complicating viral pneumonia due to influenza. *Med J Aust* 1971;2: 763-6.
- 154.** Whitaker AN, Bunce I, Graeme ER. Disseminated intravascular coagulation and acute renal failure in influenza A2 infection. *Med J Aust* 1974; 2:196-201.
- 155.** Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020 Jan 26 [E-pub ahead of print].
- 156.** Schulman S. Inhibition of warfarin activity by ribavirin. *Ann Pharmacother* 2002; 36:72-4.

PALABRAS CLAVE anticoagulante, antiagregante plaquetario, tratamiento antitrombótico, COVID-19, SARS-CoV-2, trombosis