

RECOMENDACIONES SOBRE FARMACOS ANTITROMBÓTICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19

Grupo de Trabajo de Trombosis y Hemostasia de la AAEAR

Aurelio Gómez Luque, Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Catedrático Universidad de Málaga

Bartolomé Fernández Torres, Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Profesor Asociado Universidad de Sevilla.

Ángela María Soriano Pérez, Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén

Gabriel José Yanes Vidal, Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Pedro Díaz Serrano, Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla

1. INTRODUCCIÓN

Diversas publicaciones han puesto de manifiesto que los pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 cuya enfermedad se ha denominado COVID-19 presentan una coagulopatía con activación de la coagulación y fibrinólisis con resultado de predominio de la actividad procoagulante. Este proceso de **tromboinflamación** es común en muchos cuadros infecciosos por la respuesta inmunológica e inflamatoria. Se asocia con riesgo elevado de desarrollar enfermedades tromboembólicas (ETE) como trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (TEP) (*Evangelos et al 2020, Chen et al 2020*). En pacientes graves sin tromboprofilaxis, la incidencia de TVP puede alcanzar al 25% de los pacientes y guarda una estrecha relación con elevados niveles (> 1500 ng/mL) de dímero D (DD) (*Cui 2020*), pero incluso en pacientes con tromboprofilaxis estándar la incidencia acumulada de eventos trombóticos es del 31% (*Klok et al 2020*). Además, existe una relación directa entre niveles de DD y gravedad del cuadro clínico (*Han et al 2020, Marietta et al 2020*), de modo que es posible detectar la progresión de la severidad de la enfermedad mediante la monitorización de los niveles de DD y productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. Este efecto posiblemente esté relacionado con la capacidad del virus SARS-CoV-2 de dañar la célula endotelial tras su interacción con el receptor ACE2 (*Angiotensin converting enzyme 2*) favoreciendo así el daño tisular endotelial y desencadenando la activación de la coagulación a nivel micro y macrovascular promoviendo la creación de fenómenos trombóticos que, en los casos más graves, genera coagulación intravascular diseminada (CID). También la hipoxia en sí misma tras la injuria pulmonar es un estímulo para la activación de la coagulación que desencadena la afectación microangiopática pulmonar por depósitos de fibrina (*Ten VS et al 2002*). A este efecto se suma su capacidad de inducir una respuesta inflamatoria generalizada mediada por factores proinflamatorios que han sido implicados en la lesión pulmonar y en el daño multiorgánico (*Liu et al 2020, Klok et al 2020*). La elevación de IL-6 presente en estos pacientes induce una elevación del PAI-1 que también contribuye al estado de hipercoagulabilidad. (Figura 1).

Tang et al (Tang et al 2020) ha analizado 449 pacientes con enfermedad COVID-19 severa de los que 99 recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas (5 de ellos también con heparina no fraccionada (HNF) a dosis terapéuticas). Describió una correlación positiva entre dímeros D, tiempo de protrombina (TP) y edad y una correlación negativa entre número de plaquetas y mortalidad a los 28 días, respectivamente. No encontró diferencias significativas respecto a mortalidad entre el grupo de pacientes tratados con heparina respecto a los no tratados con la misma, salvo en aquellos pacientes que presentaron una puntuación en la Escala de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) ≥ 4 o DD 6 veces superiores al límite normal (> 3000 ng/ml) en los que la mortalidad se redujo un 24% en el grupo tratado con heparina respecto al grupo de no tratados. Otra reciente publicación ha realizado una cohorte multicéntrica en pacientes ingresados en UCI con SDRA secundario a infección por COVID-19 comparándola con pacientes con SDRA no COVID-19. Los autores concluyen que la incidencia de complicaciones trombóticas graves fue mayor en los pacientes COVID-19 (*Helms et al 2020*).

En base a estos datos, diversos grupos de trabajo internacionales, nacionales y regionales han recomendado establecer desde el inicio del diagnóstico de la enfermedad tromboprolifaxis basada fundamentalmente en el uso HBPM e incluso anticoagulación en presencia de agravamiento clínico o determinados criterios analíticos de gravedad aunque no existen evidencias fuertes ni sobre posología ni sobre la duración del tratamiento. (*Anónimo 1-9, Llau et al 2020, Susen et al 2020*)

Paralelamente, un significativo porcentaje de la población recibe tratamiento crónico con antitrombóticos (antiagregantes o anticoagulantes). La infección por COVID-19 en este grupo de pacientes supone un importante reto terapéutico, ya que se han descrito importantes interacciones farmacológicas entre estos fármacos y algunos de los compuestos que se están utilizando en la actualidad en el tratamiento de la infección. Esto implica la necesidad de valorar, y en su caso modificar, el tratamiento crónico con antitrombóticos.

Todos los factores mencionados aconsejan que el Grupo de Trabajo de Trombosis y Hemostasia de la AAEAR se posicione y ofrezca una serie de recomendaciones que, ante la baja evidencia científica existente, deban ser valoradas de forma individual en cada caso clínico.

2. MANEJO DE TRATAMIENTO CRONICO CON ANTIAGREGANTES EN COVID-19

Los pacientes con enfermedad coronaria crónica o con factores de riesgo cardiovascular tienen un mayor riesgo de desarrollar un síndrome coronario agudo durante la infección por COVID-19. Estos eventos coronarios agudos se producen porque existe un importante aumento en la demanda miocárdica, a lo que se añade que los intensos estímulos inflamatorios sistémicos pueden llevar a la inestabilidad y ruptura de la placa aterosclerótica (*Bonow et al 2020*). Los pacientes que presentan una lesión miocárdica durante la infección tienen una tasa de mortalidad hospitalaria significativamente mayor (*Shi et al 2020*).

Dada la relación entre mortalidad del COVID-19 y la patología cardiovascular, puede ser relevante el manejo de los eventos cardiacos, incluyendo los fármacos antitrombóticos. Hay que tener en cuenta dos aspectos adicionales que pueden tener influencia sobre el manejo de los antiagregantes en el contexto de la pandemia. En primer lugar, la Sociedad Española de Cardiología ha propuesto un algoritmo en el que prima la angioplastia primaria como tratamiento de elección, incluso en pacientes con COVID-19 (*Romaguera et al 2020*). Por otro lado, la falta de camas de cuidados críticos (ocupadas en su mayoría por pacientes con COVID-19) puede disminuir la capacidad de la cirugía cardiaca para tratar pacientes con indicación quirúrgica, lo que hace prever un incremento de tratamiento intervencionista en pacientes complejos (*Rodriguez et al 2020*).

Un reciente documento de consenso refiere que “en cuanto a los fármacos utilizados habitualmente en la sala de hemodinámica, como los tratamientos antitrombóticos, las recomendaciones son similares, independientemente de que el paciente presente infección por COVID-19” (*Romaguera et al 2020*). No obstante, creemos que dicha afirmación debe tomarse con precaución, ya que hay interacciones farmacológicas que pueden matizar dicha afirmación. Aunque actualmente no existen terapias efectivas específicas para el COVID-19,

varios agentes farmacológicos están bajo investigación activa. De ellos, únicamente atazanavir, ritonavir y cobicistat presentan interacciones relevantes con los antiagregantes (Figura 2)

Aspirina

La aspirina forma parte de la polémica sobre la utilización de los AINEs en el COVID-19. La EMA se ha posicionado refiriendo que actualmente no hay evidencia científica que establezca un vínculo entre los AINEs y el empeoramiento de la infección por COVID-19, por lo que los AINEs son una opción terapéutica válida actualmente, aunque la EMA sigue manteniendo una vigilancia cercana de la situación y revisará cualquier nueva información (EMA 2020).

No obstante, existen posiciones más cautas. El NHS refiere que, aunque no hay pruebas sólidas de que la aspirina pueda empeorar la infección por coronavirus, es preferible el paracetamol hasta que se disponga de más información (NHS 2020). Opiniones más radicales refieren que se dispone de pruebas de calidad de que cuando se consume un AINE las complicaciones pueden ser más frecuentes y el curso de la enfermedad más prolongado (Day et al 2020), y que la evidencia actual no apoya la administración de antipiréticos de forma rutinaria para tratar la fiebre en el COVID-19 (Park et al 2020).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que todas estas consideraciones no sirven para las dosis bajas de aspirina, puesto que no actúan como un AINE. El NHS aconseja que se “puede continuar tomando este medicamento como de costumbre, tenga o no síntomas de coronavirus” (NHS 2020). No es necesario modificar las dosis ni los intervalos de administración, dada la ausencia de interacciones medicamentosas de la aspirina con los fármacos utilizados actualmente para el tratamiento del COVID.

Antagonistas del receptor P2Y12

Presentan interacciones relevantes principalmente con atazanavir, ritonavir y cobicistat, que son fármacos que inhiben el citocromo P450 3A4 (de forma abreviada, CYP3A4).

- Clopidogrel. La administración conjunta con inhibidores del CYP3A4 induce una disminución de las concentraciones séricas del metabolito activo de clopidogrel, lo que conlleva un efecto insuficiente sobre la agregación plaquetaria.
- Prasugrel. La interacción también induce una disminución en el metabolito activo de prasugrel, sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre con clopidogrel, este descenso no afecta a su actividad antiplaquetaria.
- Ticagrelor. La administración conjunta de ticagrelor con inhibidores potentes del CYP3A4 está contraindicada, ya que puede conducir a un aumento sustancial de la exposición al ticagrelor y al riesgo de hemorragia (Liverpool et al 2020, Driggin et al 2020).
- Cangrelor. No presenta interacciones significativas (Romaguera et al 2020).

En conjunto, los datos clínicos y experimentales sugieren utilizar prasugrel en presencia de inhibidores del CYP3A4. Si existe contraindicación para utilizarlo (antecedente de accidente cerebrovascular, bajo índice de masa corporal, o sangrado activo), se recomienda utilizar otro agente antiplaquetario ajustando las dosis con test de agregación plaquetaria. (*Liverpool et al 2020, Driggin et al 2020*).

Para realizar correctamente el cambio de clopidogrel o ticagrelor a prasugrel se pueden utilizar las recomendaciones del consenso internacional publicado en 2017. Los cuadros 5 y 6 del artículo original son particularmente útiles (*Angiolillo et al 2017*).

Antagonistas GP IIb-IIIa

No se han descrito interacciones significativas con tirofiban (*Romaguera et al 2020*).

Doble antiagregación (terapia dual)

Para decidir qué hacer ante un paciente que con doble antiagregación al que es necesario iniciar anticoagulación parenteral por COVID, debemos tener en cuenta si la HBPM se va a utilizar a dosis terapéuticas o profilácticas:

- Dosis terapéuticas: La SEDAR sugiere que en los pacientes en los que se precise administrar una terapia dual (AAS + inhibidor de P2Y12) se utilice como alternativa el mantenimiento de AAS junto a la administración de dosis terapéuticas de HBPM (*Llau et al 2020*).

- Dosis profilácticas: Teniendo en consideración las interacciones entre antiagregantes y antivirales anteriormente expuestas, nuestra recomendación es utilizar la combinación de prasugrel con HBPM a dosis profilácticas en pacientes tratados con doble antiagregación. Esta posición se basa en las recomendaciones de la *2109 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes* (*Knuuti et al 2019*). Estos autores describieron que la asociación de antivitaminas K y ticagrelor o prasugrel es equivalente a la asociación de antivitaminas K, aspirina y clopidogrel (triple terapia), independientemente del tipo de stent utilizado. En caso de que se considere primordial mantener la triple terapia, entonces aconsejamos utilizar como antiagregantes la combinación de aspirina y clopidogrel asociado a la HBPM profiláctica, pero en este caso sería deseable realizar test de agregabilidad plaquetaria para el ajuste de dosis en aquellos centros que dispongan de la técnica.

3. MANEJO DEL TRATAMIENTO CRONICO CON ANTICOAGULANTES EN COVID-19

Como se comentó anteriormente, una significativa parte de la población se encuentra en tratamiento con anticoagulantes para la prevención o tratamiento de complicaciones tromboembólicas de la fibrilación auricular, ETEV y portadores de prótesis cardiacas.

Al igual que con los antiagregantes, el manejo de pacientes infectados por COVID-19 que están en tratamiento crónico con anticoagulantes supone otro importante reto ya que también se han descrito importantes interacciones entre algunos fármacos utilizados en su tratamiento y las antivitaminas K (acenocumarol y warfarina) o anticoagulantes orales directos (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán).

La Figura 2 muestra como todos estos compuestos, en menor o mayor medida, presentan interacciones importantes con fármacos utilizados en el tratamiento del COVID-19. Afortunadamente, las HBPM, fondaparinux y la heparina no fraccionada (HNF) están libres de interacciones lo que ha permitido que se posicionen como anticoagulantes de primera elección en este tipo de pacientes. La Figura 3 muestra su posología habitual a dosis profilácticas, intermedias o terapéuticas y su ajuste en caso de disfunción renal.

En base a las recomendaciones de grupos de trabajo (*Llau et al 2020*), se recomienda mantener la anticoagulación en pacientes con tratamiento anticoagulante previo, favoreciendo su sustitución por HBPM a dosis terapéutica cuando exista la posibilidad de interacción farmacológica, la vía oral esté imposibilitada o en el paciente crítico. Este régimen posológico deberá ser valorado de forma continua en función de la evolución de la enfermedad (presencia de disfunción renal, trombopenia, etc.) considerando la posibilidad de determinar actividad anti Xa en caso de necesidad. En paciente con trombopenia inducida por heparina podría considerarse la posibilidad de utilizar fondaparinux.

4. TROMBOPROFILAXIS EN COVID-19

En los pacientes COVID-19 se desencadena una disregulación en la generación de trombina por activación endotelial, plaquetaria y leucocitaria, con incremento de diversos factores procoagulantes los cuales son reactantes de fase aguda como por ej. FVIII, Vwf, fibrinógeno, etc. Este proceso se exacerba por el deterioro de los mecanismos anticoagulantes fisiológicos con caída de la antitrombina III y trastorno en la fibrinólisis con marcada elevación de DD y productos de degradación del fibrinógeno. El resultado de este complejo mecanismo es un estado de hipercoagulabilidad, siendo una observación consistente en pequeños estudios con test viscolásticos (*Panigada et al 2020*). Esta hipercoagulabilidad predispone a estos pacientes a fenómenos tromboembólicos con incremento de incidencia de ETEV, embolia pulmonar y cerebral y en algunos casos desarrollo de CID. Un parámetro muy aceptado para la detección de riesgo incrementado de ETEV es la elevación de DD > 1500 y podría ser el valor de corte para el uso de dosis incrementadas de tromboprofilaxis (*Cui et al 2020*).

En estudios en series de pacientes con angio-TAC y en necropsias se ha constatado la frecuente presentación de fenómenos trombóticos y embolicas localizados en vasculatura pulmonar y asimismo se ha constatado en mejoría de las lesiones pulmonares tras el inicio de anticoagulación con HBPM (*Fox et al 2020, Chen et al 2020*). Se ha sugerido que las imágenes radiológicas a nivel pulmonar y su repercusión clínica podrían corresponder más a una afectación microangiopática secundaria que al proceso infeccioso en sí mismo. Bajo este planteamiento se han ensayado tratamientos trombolíticos con activador tisular del plasminógeno (tPA) en pequeñas series que, aunque demostró mejoría transitoria en

parámetros de oxigenación no ha demostrado influencia en el pronóstico (*Wang J et al 2020*). No existen publicaciones respecto al uso de antitrombina o de trombomodulina soluble en estos pacientes.

No es infrecuente en estos pacientes la aparición de un cuadro de hipercoagulabilidad y coagulopatía de consumo que puede asemejarse a una CID sin llegar a cumplir criterios (*Panigada et al 2020*). Sin embargo, en otras publicaciones se ha encontrado que hasta el 71% de no supervivientes cumplían criterios de CID del ISTH comparado con solo el 0,4% de los supervivientes (*Tang et al 2020*).

En base al comentado incremento del riesgo trombótico en los pacientes afectados de COVID-19, diversos grupos de trabajo han establecido recomendaciones de establecer profilaxis antitrombótica en este tipo de pacientes utilizando HBPM por su ausencia de interacciones con la medicación usada en el tratamiento de la enfermedad (*Anónimo 1-9, Llau et al 2020, Susen et al 2020*). Sin embargo, no existe un consenso claro sobre la dosis a utilizar (dosis profilácticas, intermedias o terapéuticas) (Figura 3). Esto se debe básicamente a la falta de evidencias fuertes debido a que las publicaciones que han descrito casos de ETEV, trombosis de catéteres de diálisis o alteraciones en los parámetros analíticos de coagulación son estudios de baja potencia (casos clínicos o pequeñas series descriptivas) (*Shi et al 2020, Wang et al 2020, Zhou et al 2020, Tang et al 2020, Cui et al 2020*). Sin embargo, alguna publicación reciente (*Helms et al 2020*) que ha comparado la incidencia de complicaciones trombóticas graves en pacientes con SDRA (infectados o no por COVID-19) ha encontrado mayor frecuencia en los pacientes infectados a pesar del tratamiento anticoagulante y recomienda incrementar el nivel de anticoagulación en este tipo de pacientes. Diversas sociedades científicas han recomendado la tromboprofilaxis mecánica en aquellos pacientes en los que exista contraindicación para la profilaxis farmacológica.

La Figura 3 resume las recomendaciones de la mayoría de los grupos que han opinado en este sentido. En general, existe consenso en utilizar dosis profilácticas de HBPM en todos los pacientes ingresados y en los pacientes dados de alta o en pacientes en seguimiento domiciliario con criterios de riesgo muy sintomáticos o con evolución de su sintomatología o gestantes sobre todo si asocian factores de riesgo de ETEV (SETH).

Aunque es una recomendación no basada en evidencias, en los pacientes con criterios de gravedad y, teóricamente mayor riesgo de fenómenos trombóticos, se usan las dosis intermedias de HBPM, con la finalidad de amortiguar mejor la respuesta trombótica secundaria lo cual podría limitar la progresión a CID y la contribución de la trombosis microvascular al fallo respiratorio hipoxémico (*Ranucci et al 2020*). Las dosis terapéuticas quedarán reservadas predominantemente para los pacientes con diagnóstico de TEP y pacientes en situación crítica, aunque en estos últimos este régimen posológico deberá ser valorado de forma continua en base al estado clínico del paciente (disfunción renal, trombocitopenia, etc.). Diversos expertos aconsejan descartar un TEP ante un cambio clínico brusco en el estado del paciente consistente en deterioro brusco de la oxigenación (siendo la PAFI una referencia frecuentemente utilizada), distrés respiratorio o inestabilidad hemodinámica. Si se confirma TEP, se debe considerar la trombectomía mecánica además del tratamiento farmacológico.

Ante la aparición de una trombocitopenia inducida por heparina (TIH), habitualmente entre el 5º y el 10º día de tratamiento y que se asocia a fenómenos trombóticos, es necesario el cambio a un anticoagulante no heparínico tipo inhibidor directo de la trombina (argatroban o bivalirudina) o tipo heparinoide (fondaparinux o danaparoinde). El argatroban es el único autorizado para la TIH tipo II a dosis inicial de 2 µg/kg/min, aunque también existen publicaciones con bivalirudina y fondaparinux a dosis de anticoagulación (*Gruel Y et al 2020*). Más recientemente se han utilizado los anticoagulantes orales directos, en especial los xabanos (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), para la TIH sin embargo en el paciente COVID-19 no están indicados por las interacciones medicamentosas descritas. Fondaparinux debe ser utilizado a dosis anticoagulantes (5 mg si < 50kg, 7,5 mg entre 50-100 y 10 mg si > 100kg) (*Watson et al 2012*).

Cualquier tratamiento con anticoagulantes ya sea a dosis profilácticas, intermedias o terapéuticas obliga a la evaluación individual del riesgo hemorrágico de cada paciente, así como de controles periódicos clínicos y analíticos con coagulación y función renal.

La paciente gestante es un perfil de paciente con unas características que requieren una consideración especial. No existen evidencias en relación al manejo de la profilaxis antitrombótica en gestantes con COVID-19 pero sí que se reconoce un riesgo protrombótico añadido. Por esto, diversas sociedades también coinciden en la recomendación de profilaxis antitrombótica en estas pacientes desde antes del parto y prolongarla hasta al menos 10 días tras el parto (*Anónimo 11 y 12*). En caso de factores de riesgo protrombóticos asociados como fibrinógeno > 5 gr/L y/o trombocitosis > 500 x 10⁹ /L se sugieren dosis terapéuticas de HBPM.

5. EL PACIENTE COVID-19 CON SANGRADO ACTIVO

En pacientes con trastornos de los estudios de laboratorio de coagulación sin sangrado activo no se recomienda su corrección ya que estamos ante un proceso fundamentalmente protrombótico.

En el caso de sangrado mayor activo debemos corregir los trastornos de coagulación con ciertas precauciones. En general, el manejo del sangrado en estos pacientes se realizará con los hemocomponentes necesarios [concentrado de hematíes, plaquetas y plasma fresco congelado (PFC)], así como reposición de fibrinógeno en caso de cifras < 1,5 g/L (*Llau et al 2020*).

- Se desaconseja el uso de concentrados de complejo protrombótico (CCP) ya que estos preparados asocian un riesgo trombótico. El PFC será la alternativa en las indicaciones de CCP guiado por pruebas de laboratorio o con un protocolo de transfusión masiva.
- El uso de antifibrinolíticos (tranexámico u otros) solamente tras asegurarnos de la ausencia de contraindicación y de que no existe cuadro asociado de CID. Como ya se ha comentado la CID o la CID *like* es un cuadro que puede aparecer en los pacientes COVID-19.
- Por último, también está desaconsejado el uso de factor rVIIa dado su elevado riesgo trombótico asociado.

BIBLIOGRAFÍA

Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation* 2017;136:1955-75.

Anónimo 1. Tromboprofilaxis en pacientes con infección por covid 19. Servicios de Hematología, Medicina Interna y Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz.2020.

Anónimo 2. Alteraciones de la coagulación en pacientes covid-19 positivos. Recomendaciones terapéuticas. UGC Hematología. H.U. Puerta del Mar. 2020.

Anónimo 3. Documento de consenso. Tromboprofilaxis en COVID-19. Hospital General Universitari d'Alacant. 2020.

Anónimo 4. Mount Sinai COVID-19 Anticoagulation Algorithm. 2020.

Anónimo 5. Protocolo de recomendaciones de tratamiento de adultos con covid-19 del hospital central de la defensa "Gómez Ulla". 2020.

Anónimo 6. Protocolo Hospital Universitario Bellvitge anticoagulación paciente COVID-19. 2020.

Anónimo 7. Recomendaciones de manejo de la hemostasia en la situación de pandemia por el coronavirus COVID-19. Comisión de Trombosis y Tratamiento antitrombótico. Hospital Universitario Virgen del Rocío. 2020.

Anónimo 8. Recomendaciones para el control de anticoagulación en la situación actual de epidemia por coronavirus. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.2020.

Anónimo 9. Tromboprofilaxis en infección por COVID-19. Sección de Trombosis y Hemostasia. Servizo Galego de Saúde. 2020.

Anónimo 10. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Abril 2020.

Anónimo 11. Posicionamiento Sociedad Española De Ginecología Y Obstetricia (SEGO) sobre profilaxis de la enfermedad tromboembólica en el puerperio de pacientes COVID-19. Abril 2020.

Anónimo 12. Recomendaciones sobre profilaxis ETV en embarazo y puerperio durante la pandemia COVID-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Abril 2020

Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol*. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105.

Chen J, Wang X, Zhang S, Liu B, Wu X, Wang Y et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Lancet Infect Dis* 2020. Electronic copy available at: <https://ssrn.com/abstract=3548771>.

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. doi: 10.1111/jth.14830.

Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020;368:m1086.

Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Col Cardiol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.

European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 [online]. 2020. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> [Accessed 12 April 2020].

Evangelos T, Ioannis N, Ismail E, Efstathios K, Theodoros N, Politou M et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Apr 13. doi: 10.1002/ajh.25829.

Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown Q, Heide RSV. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *BMJ* Yale 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>

Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Rouillet S et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.03.012>.

Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.

Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine* (2020); DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.

Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017046. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017046.

Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Apr 10. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020 Apr 15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.

Liverpool Drug Interaction Group. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. Updated 09 April 2020. Disponible en <https://www.covid19-druginteractions.org/>. Accessed 14 April 2020.

Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A. Propuesta de recomendaciones de manejo de fármacos anticoagulantes y antiagregantes en los pacientes graves con infección por COVID-19. Disponible en https://www.sedar.es/images/site/NOTICIAS/coronavirus/RECOMENDACIONES_hemostasia-COVID-final.pdf. Accessed 14 April 2020.

Marietta M; Ageno W; Artoni A; De Candia E; Gresele P, Marchetti M et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus* 2020; DOI 10.2450/2020.0083-20.

NHS. Aspirin for pain relief. NHS coronavirus advice. Disponible en <https://www.nhs.uk/medicines/aspirin-for-pain-relief/>. Updated: 20 March 2020.

Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020 April 17. DOI: 10.1111/jth.14850

Park S, Brassey J, Heneghan C, Mahtani K. Managing fever in adults with possible or confirmed COVID-19 in primary care. *CEBM Research*. March 2020. <https://www.cebm.net/managing-fever-in-adults-with-possible-or-confirmed-covid-19/>.

Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14854

Rodríguez O, Cid B, Ojeda S, Martín J, Rumoroso JR, López R, et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. *REC Interv Cardiol*. 2020;XX(X):XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000120>.

Romaguera R, Cruz I, Jurado A, Ojeda S, Fernández A, Jorge P, et al. Consideraciones sobre el abordaje invasivo de la cardiopatía isquémica y estructural durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología. *REC Interv Cardiol*. 2020;XX(X):XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000119>.

Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.

Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P et al. Traitment anticoagulant pour la prevention du risque thrombotique chez un patient hospitalise avec covid-19 et surveillance de l'hemostase. *Propositions du GIHP et du GFHT*. 2020.

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: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.

Tang N, Bai H, Xing Ch, Gong J, Dengju L, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020. doi:10.1111/JTH.14817.

Ten VS, Pinsky DJ. Endothelial response to hypoxia: physiologic adaptation and pathologic dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8:242-50.

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *AMA.* 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 8. doi: 10.1111/jth.14828.

Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* 2012;159:528–40.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.