

sensibilidad durante la inclusión puede contribuir a una mayor probabilidad pretest de síndrome coronario agudo y a mayor rendimiento de las pruebas de diagnóstico por imagen, lo cual podría no ser extrapolable a una población más actual³.

De todas formas, el empleo de índices clínicos y de troponina de alta sensibilidad no elimina por completo la necesidad de pruebas funcionales o anatómicas de detección de enfermedad coronaria para una parte de los pacientes remitidos a una unidad de dolor torácico y, en nuestra opinión, ninguno de los factores mencionados afecta a la validez de los resultados de nuestro estudio.

Miriam Piñero-Portela^{a,b,*}, Jesús Peteiro-Vázquez^{a,b}, Alberto Bouzas-Mosquera^{a,b} y José Manuel Vázquez-Rodríguez^{a,b}

^aServicio de Cardiología, Unidad de Imagen y Pruebas Funcionales, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: Miriam.Pineiro.Portela@sergas.es (M. Piñero-Portela).

On-line el 27 de junio de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, et al. A clinical score to obviate the need for cardiac stress testing in patients with acute chest pain and negative troponins. *Am J Emerg Med.* 2016;34:1421–1426.
2. Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, et al. Troponin levels within the normal range and probability of inducible myocardial ischemia and coronary events in patients with acute chest pain. *Eur J Intern Med.* 2016;28:59–64.
3. Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, et al. Temporal changes in the use and results of exercise echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:1207–1212.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.003>
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

El uso de agentes antiplaquetarios para la tromboprolifaxis arterial en la COVID-19



The use of antiplatelet agents for arterial thromboprophylaxis in COVID-19

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el estudio retrospectivo publicado por Rey et al.¹ en el que describen las características clínicas y los resultados obtenidos en pacientes con la nueva enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) que sufrieron una trombosis arterial aguda. A pesar de tratarse de un estudio de pequeño tamaño (n = 87), hay algunas tendencias clínicas que conviene señalar. Según los datos presentados, se observa que la proporción de pacientes con COVID-19 y factores de riesgo cardiovascular importantes es superior a la que se da entre los pacientes sin COVID-19. Esta observación plantea la posibilidad de que la tromboinflamación desempeñe un papel en la aparición de la trombosis arterial más importante que el de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales en los pacientes con COVID-19. Además, la tasa de mortalidad de los pacientes con COVID-19 que sufrieron una trombosis arterial fue elevada (44,7%), lo cual indica un mal pronóstico. Por lo tanto, quisiéramos proponer el empleo sistemático de tratamiento antiagregante plaquetario (ácido acetilsalicílico a dosis bajas, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, ticlopidina y dipiridamol) para la tromboprolifaxis arterial en los pacientes con COVID-19 cuando se considere que hay un aumento del riesgo de que se produzca una trombosis arterial aguda.

El ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75–150 mg/día) es suficiente para producir una acetilación irreversible de la serina 530 de la COX-1, por lo que inhibe preferentemente la generación plaquetaria de tromboxano A₂ y dificulta la formación del trombo arterial. En cambio, los inhibidores del P2Y₁₂ (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel y ticlopidina), tanto si se trata del fármaco original como si es el metabolito activo, bloquean el componente P2Y₁₂ de los receptores de difosfato de adenosina en la superficie plaquetaria, lo cual impide la activación del complejo receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, con lo que se reducen la agregación plaquetaria y la posterior formación de un trombo arterial. El

dipiridamol inhibe la actividad de la adenosina desaminasa y la fosfodiesterasa, lo cual causa una acumulación de adenosina, nucleótidos de adenina y AMP cíclico; estos mediadores inhiben entonces la agregación plaquetaria y la posterior formación del trombo arterial. En los pacientes con COVID-19 pueden ser de especial utilidad el ácido acetilsalicílico y el dipiridamol; el ácido acetilsalicílico tiene una actividad antiviral derivada de su capacidad de inhibir la vía del factor nuclear kappa B inducido por el coronavirus², mientras que el dipiridamol parece inhibir directamente el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), que es el germen patógeno causal de la COVID-19 según lo indicado por nuestro análisis de anclaje (*docking*) *in silico* y el estudio de cultivo celular *in vitro*³.

Algunos estudios han mostrado unos resultados clínicos favorables de la COVID-19 con un tratamiento antiagregante plaquetario, solo o en combinación con un anticoagulante. En su estudio observacional prospectivo en pacientes con COVID-19 en estado crítico, Ranucci et al.⁴ señalaron que una combinación de una dosis profiláctica aumentada de heparina, clopidogrel y corrección con antitrombina restableció unos parámetros de las pruebas de la coagulación viscoelástica básicamente normales (129). En un estudio de casos y controles de fase IIb, de prueba de concepto, realizado en 5 pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria grave tratados con una combinación de tirofiban, ácido acetilsalicílico, clopidogrel y fondaparinux, Viecca et al.⁵ mostraron superioridad por lo que respecta a la mejora de la oxigenación y el tiempo hasta la desconexión del tratamiento de presión positiva en la vía aérea, en comparación con los pacientes de control emparejados en cuanto a la gravedad de la enfermedad, a los que se trató con dosis profilácticas o terapéuticas de heparina. Liu et al.³ llevaron a cabo un ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado y de grupos paralelos en 31 pacientes con COVID-19 grave o crítica y tratados con la asistencia habitual (n = 17) o con dipiridamol a una dosis de 50 mg 3 veces al día durante 14 días, además de la asistencia habitual (n = 14). Los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con dipiridamol presentaron un aumento de la tasa de supervivencia y de remisión que se aproximó a la significación estadística (*odds ratio* = 23,75; intervalo de confianza del 95%, 0,87–648; p = 0,06), así como una reducción de las concentraciones de dímero D y un aumento del recuento de linfocitos y plaquetas.

No obstante, en el momento de redactar este escrito, no se tiene noticia de ningún estudio que haya descrito los resultados obtenidos con fármacos antiagregantes plaquetarios para la prevención de los eventos trombóticos arteriales en los pacientes con COVID-19. Instamos a la realización de un estudio para evaluar el uso del

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.013>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.003>

tratamiento antiagregante plaquetario para prevenir los eventos de trombosis arterial, que pueden resultar mortales en los pacientes con COVID-19. Mientras tanto, puede ser prudente administrar un tratamiento antiagregante plaquetario a los pacientes con COVID-19 en estado crítico y con alto riesgo de tromboinflamación pero bajo riesgo hemorrágico. En el futuro, cuando se disponga de más estudios, se podría identificar la población de pacientes con COVID-19 que con más probabilidad obtendrá un beneficio de un tratamiento antiagregante plaquetario para prevenir la aparición de eventos trombóticos arteriales o incluso venosos.

Chia Siang Kow^{a,*} y Syed Shahzad Hasan^b

^aSchool of Postgraduate Studies, International Medical University, Kuala Lumpur, Malasia

^bDepartment of Pharmacy, University of Huddersfield, Huddersfield, Reino Unido

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: chiasiang_93@hotmail.com (C.S. Kow).

On-line el 23 de septiembre de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Rey JR, Caro-Codón J, Poveda Pineda D, et al. Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:769–771.
2. Müller C, Karl N, Ziebuhr J, Pleschka S. D, L-lysine acetylsalicylate + glycine impairs coronavirus replication. *J Antivir Antiretrovir.* 2016;8:142–150.
3. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Acta Pharm Sin B.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008>
4. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1747–1751.
5. Viecca M, Radovanovic D, Forleo GB, Santus P. Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe Covid-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study. *Pharmacol Res.* 2020;158:104950.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.007>
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Un nuevo síndrome inflamatorio-microtrombótico como explicación para las complicaciones trombóticas en pacientes con COVID-19



A new inflammatory-microthrombotic syndrome as an explanation for thrombotic complications in patients with COVID-19

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el artículo de Rey et al.¹ publicado recientemente en *Revista Española de Cardiología*. En dicho trabajo, los autores destacan la mayor incidencia de eventos trombóticos en territorios múltiples y una mayor puntuación de coagulación intravascular diseminada (CID) de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) en pacientes hospitalizados con coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2). Si bien los autores aceptan no haber descartado un estado protrombótico preexistente, nuestro grupo, en consonancia con lo descrito por otros autores², ha planteado el posible papel del daño endotelial, el complemento y la coagulación en la patogénesis de la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19)³.

Nuestro esquema patogénico se basa en la similitud de determinados hallazgos clínicos e histopatológicos de diferentes entidades que tienen en común la microangiopatía trombótica con la COVID-19 y plantea que el daño inducido por esta enfermedad tiene un origen endotelial que afecta a través de 2 vías patogénicas: una inflamatoria, en la que predomina el componente de «tormenta de citocinas», y una microangiopática en la que estaría implicado el sistema del complemento³.

Además, la propia afección endotelial condicionaría una activación plaquetaria que, a su vez, alteraría la coagulación y ocasionaría una CID, tal como describen los autores del artículo. Este hecho *per se* podría aumentar la trombina y la protrombina y desencadenar una activación del complemento a través de C5⁴. En este sentido, se ha descrito un caso de microangiopatía trombótica

en un paciente con COVID-19 grave que demuestra la relación patogénica entre estas entidades⁵. No se puede olvidar el papel que la deficiencia de ADAMTS13 podría tener en las formas graves de la enfermedad, tal como apuntan Huisman et al. en un trabajo reciente⁶.

Por otro lado, la propia vía inflamatoria, a través de ciertas serina-proteasas de neutrófilos y macrófagos, podría activar el complemento⁷. Por ello, creemos que en la patogénesis de la COVID-19 existe una fuerte relación entre inflamación, complemento, microangiopatía trombótica y coagulación. Es posible que estemos ante un nuevo síndrome inflamatorio-microtrombótico relacionado con la COVID-19 que podría explicar los tan interesantes hallazgos de los autores^{2–4}.

Francisco Valga^{a,*}, Nicanor Vega-Díaz^a, Manuel Macía^b y José Carlos Rodríguez-Pérez^a

^aServicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

^bServicio de Nefrología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: fvalga@hotmail.com (F. Valga).

On-line el 3 de septiembre de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Rey JR, Caro-Codón J, Poveda D, Merino JL, Iniesta AM, López-Sendón JL. Complicaciones arteriales trombóticas en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:769–771.
2. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 2020;98:314–322.
3. Valga F, Vega-Díaz N, Macía M, Monzón T, Rodríguez-Pérez JC. Targeting complement in severe coronavirus disease 2019 to address microthrombosis. *Clin Kidney J.* 2020;13:477–479.
4. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med.* 2006;12:682–687.
5. Jhaveri KD, Meir LR, Flores Chang BS, et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98:509–512.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.013>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.003>