

UCUENCA

Facultad de Ciencias Médicas

Centro de Postgrados

Maestría en epidemiología

**“COVID-19 Y EVENTOS TROMBOTICOS: EPIDEMIOLOGIA Y
ETIOPATOGENIA, REVISION SISTEMATICA”**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Magister
en Epidemiología.

Autor:

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz

CI:1104105216

Email: cristocristocristobal@hotmail.com

Director:

James Edward Neira Borja

CI:0907097869

Cuenca – Ecuador

20-mayo-2022

RESUMEN

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) constituye una situación de alarma en actual evolución, con abundante investigación y vigilancia constante, su comportamiento epidemiológico y sus mecanismos subyacentes cada vez se describen con mayor detalle. El objetivo de esta revisión es evaluar los aspectos epidemiológicos de los eventos trombóticos (ET) en el contexto de la COVID-19 y revisar los posibles mecanismos fisiopatológicos relacionados. Se efectuó una búsqueda bibliográfica sistemática de artículos incluidos en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science y Embase. Se incluyeron 30 artículos en la revisión y se utilizaron herramientas para la evaluación de su calidad. Uno de los principales puntos de discusión se ha centrado sobre el estado inflamatorio producido de la infección, que se ha correlacionado con alteraciones hematológicas que conllevan a un estado protrombótico. Este podría influir en la afectación multisistémica del cuadro clínico en los casos más severos. Los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentan un riesgo considerablemente elevado de desarrollar ET venosos y arteriales. La presencia de ET durante la evolución intrahospitalaria se ha correlacionado con mayor mortalidad, obligando a considerar la implementación de terapia anticoagulante profiláctica. Esta decisión terapéutica se puede fundamentar en función de parámetros de laboratorio como los niveles séricos de dímero D. Aunque los mecanismos que originan la coagulopatía de la COVID19 no han sido explicados en su totalidad, se presume que la disfunción endotelial y el estado de hiperinflamación juegan un papel vital.

Palabras clave: COVID-19. SARS-CoV-2. Coronavirus. Trombosis. Inflamación. Epidemiología.

ABSTRACT

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic constitutes an alarm situation in current evolution, with abundant research and constant surveillance, its epidemiological behavior and its underlying mechanisms are increasingly described in greater detail. The objective of this review is to evaluate the epidemiological aspects of thrombotic events (TE) in the context of COVID-19 and review the possible related pathophysiological mechanisms. A systematic bibliographic search of articles included in the PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science and Embase databases was carried out. Thirty articles were included in the review and quality assessment tools were used. One of the main points of discussion has focused on the inflammatory state produced by the infection, which has been correlated with hematological alterations that lead to a prothrombotic state. This could influence the multisystem involvement of the clinical picture in the most severe cases. Hospitalized patients with COVID-19 are at considerably increased risk of developing venous and arterial ET. The presence of ET during the in-hospital evolution has been correlated with higher mortality, forcing the implementation of prophylactic anticoagulant therapy to be considered. This therapeutic decision can be based on laboratory parameters such as serum levels of D-dimer. Although the mechanisms that cause the coagulopathy of COVID-19 have not been fully explained, it is presumed that the endothelial dysfunction and the state of hyperinflammation play a vital role.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Coronavirus. Thrombosis. Inflammation. Epidemiology.

INDICE

INTRODUCCIÓN	9
MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
Identificación de la pregunta de investigación	10
Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	10
Criterios de elegibilidad	10
Selección de estudios y extracción de datos	10
Síntesis de resultados	11
Evaluación de la calidad de los estudios	11
RESULTADOS.....	11
Identificación del estudio y características de los estudios incluidos.....	11
DISCUSIÓN.....	17
LIMITACIONES.....	23
CONCLUSIONES.....	23
CONFLICTO DE INTERESES	24
REFERENCIAS	24

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“COVID-19 Y EVENTOS TROMBÓTICOS: EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA, REVISIÓN SISTEMÁTICA”**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 20 mayo 2022



Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz
C.I: 1104105216

Cláusula de Propiedad Intelectual

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, autor trabajo de titulación **“COVID-19 Y EVENTOS TROMBÓTICOS: EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA, REVISIÓN SISTEMÁTICA”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 20 mayo 2022



Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz
C.I: 1104105216

AGRADECIMIENTO

A mi familia, a los docentes de maestría de epidemiología de la Universidad de Cuenca y a los compañeros de este posgrado. Por el afecto, motivación, dedicación y empatía.

DEDICATORIA

A la virtuosa profesión médica y colaboradores, que entre el cansancio y la consternación han encontrado fuerzas para perpetuar su espíritu de servicio desde el comienzo de la pandemia por COVID-19.

INTRODUCCIÓN

El coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es el agente que ocasiona la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19), entidad que actualmente representa, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una amenaza de proporciones pandémicas (1). Desde la detección de los primeros casos en Wuhan, China, hasta la actualidad se han registrado más de 100 millones de casos confirmados en 210 países diferentes, con una mortalidad promedio del 2 % (2). Evidencia reciente sustenta que las personas con mayor riesgo de contraer la infección, desarrollar complicaciones y fallecer son aquellas que poseen múltiples comorbilidades cardiometabólicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad; y los individuos de edad avanzada (3) (4).

Dentro de la historia natural de la COVID-19, cabe resaltar que el 81 % de los pacientes cursan de forma asintomática, o con una sintomatología leve; el 14 % presenta una enfermedad grave y sólo un 5 % desarrolla estados críticos (5). Si bien se reconoce que la COVID-19 genera un compromiso multisistémico, se ha observado que los órganos más prominentemente afectados son los pulmones, el corazón, los riñones, el aparato gastrointestinal y el cerebro (6). Además, el estado inflamatorio producto de la infección se ha correlacionado con alteraciones hematológicas que conllevan a un estado protrombótico, cambio que se ha posicionado como una preocupación importante al momento de manejar pacientes hospitalizados con COVID-19 (7).

De hecho, estudios observacionales han reportado que la incidencia de eventos trombóticos (ET) en pacientes con COVID-19 puede llegar a ser tan alta como 30 %. Esto representa una diferencia importante en comparación con el 10 % de incidencia de ET en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (8) (9). Adicionalmente, los ET como el tromboembolismo pulmonar (TEP) se vinculan estrechamente con un riesgo incrementado de fallecer durante la estadía intrahospitalaria (10). Otros ET también se han correlacionado con la COVID-19, como el infarto agudo al miocardio (IAM), el ictus isquémico y la trombosis venosa profunda (TVP), las que también se han relacionado con un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria (11). El objetivo de esta revisión es

evaluar los aspectos epidemiológicos de los ET en el contexto de la infección por COVID-19 y revisar los posibles mecanismos fisiopatológicos relacionados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Identificación de la pregunta de investigación

¿Cuáles son los aspectos epidemiológicos de los eventos trombóticos en el contexto de la COVID-19? ¿Cuáles son los posibles mecanismos fisiopatológicos que se relacionan a los eventos trombóticos en pacientes con COVID-19?

Estrategia de búsqueda bibliográfica

La revisión sistemática se efectuó de acuerdo con la metodología PRISMA, Declaración PRISMA-P 2015. Se realizó la búsqueda de literatura en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science y Embase hasta el 29 de octubre de 2021. Se efectuó una búsqueda sistemática de estudios que valoraron eventos trombóticos en individuos con COVID-19 y sus posibles mecanismos fisiopatológicos. Se utilizaron los términos “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Eventos trombóticos”, “Tromboembolismo venoso”, “Tromboembolismo arterial”, “Coagulación”, “Coagulopatía” e “Inflamación. Además, se utilizaron operadores Booleanos tales como “AND”, “NOT” y “OR”. No se utilizaron filtros de fecha en la búsqueda y se eliminaron los artículos duplicados.

Criterios de elegibilidad

En esta revisión sistemática se incluyeron estudios de corte transversal, cohorte retrospectiva, cohorte prospectiva y series de casos. Los artículos originales, evaluaron la epidemiología y fisiopatología de la COVID-19 y eventos trombóticos. Se aceptaron artículos publicados en su versión final. Se excluyeron los artículos que no se pudieron revisar en formato completo. No se consideraron limitaciones de fecha de publicación y se incluyeron artículos publicados en idioma inglés y alemán.

Selección de estudios y extracción de datos

Se analizaron los títulos y resúmenes identificados en las búsquedas electrónicas en la base de datos para su posible inclusión para recuperar los textos completos de los artículos. Se evaluó cada uno de los textos completos de los artículos para verificar la elegibilidad y completar las listas de verificación de criterios de

inclusión y exclusión. Fueron elegibles estudios con diseño observacional que describían la epidemiología de COVID-19 y eventos trombóticos de pacientes que requerían hospitalización, así como sus posibles mecanismos fisiopatológicos. Se excluyeron los estudios que fueran reporte de caso, revisión, meta-análisis, comentarios y reseñas.

Síntesis de resultados

Los principales resultados fueron: nombre del primer autor que se realizó el estudio, año, país, diseño del estudio, población de pacientes (eventos trombóticos / total de pacientes), media/mediana de edad y sexo de los participantes del estudio, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades (hipertensión arterial y diabetes mellitus) y limitaciones descritas en el estudio. Se realizó una síntesis narrativa de los datos recopilados. Esta revisión no requirió la aprobación de un comité de ética.

Evaluación de la calidad de los estudios

Se utilizaron independientemente las herramientas de evaluación de calidad de estudio de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>), según el diseño de cada estudio.

RESULTADOS

Identificación del estudio y características de los estudios incluidos

Se localizaron en la búsqueda inicial 2.520 referencias y luego de descartar publicaciones repetidas, el número se redujo a 612. Cantidad que disminuyó a 253 centrados en la epidemiología y etiopatogenia de la COVID-19 y eventos trombóticos. Después de la lectura completa se seleccionó 87 artículos que desarrollaron directamente el tema.

En definitiva, después de una segunda lectura, se incluyeron un total de 30 artículos en esta revisión, por evaluar específicamente los aspectos epidemiológicos de los ET en el contexto de la COVID-19 y revisar los posibles mecanismos fisiopatológicos relacionados. La figura 1 muestra el proceso de selección de estudios.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.

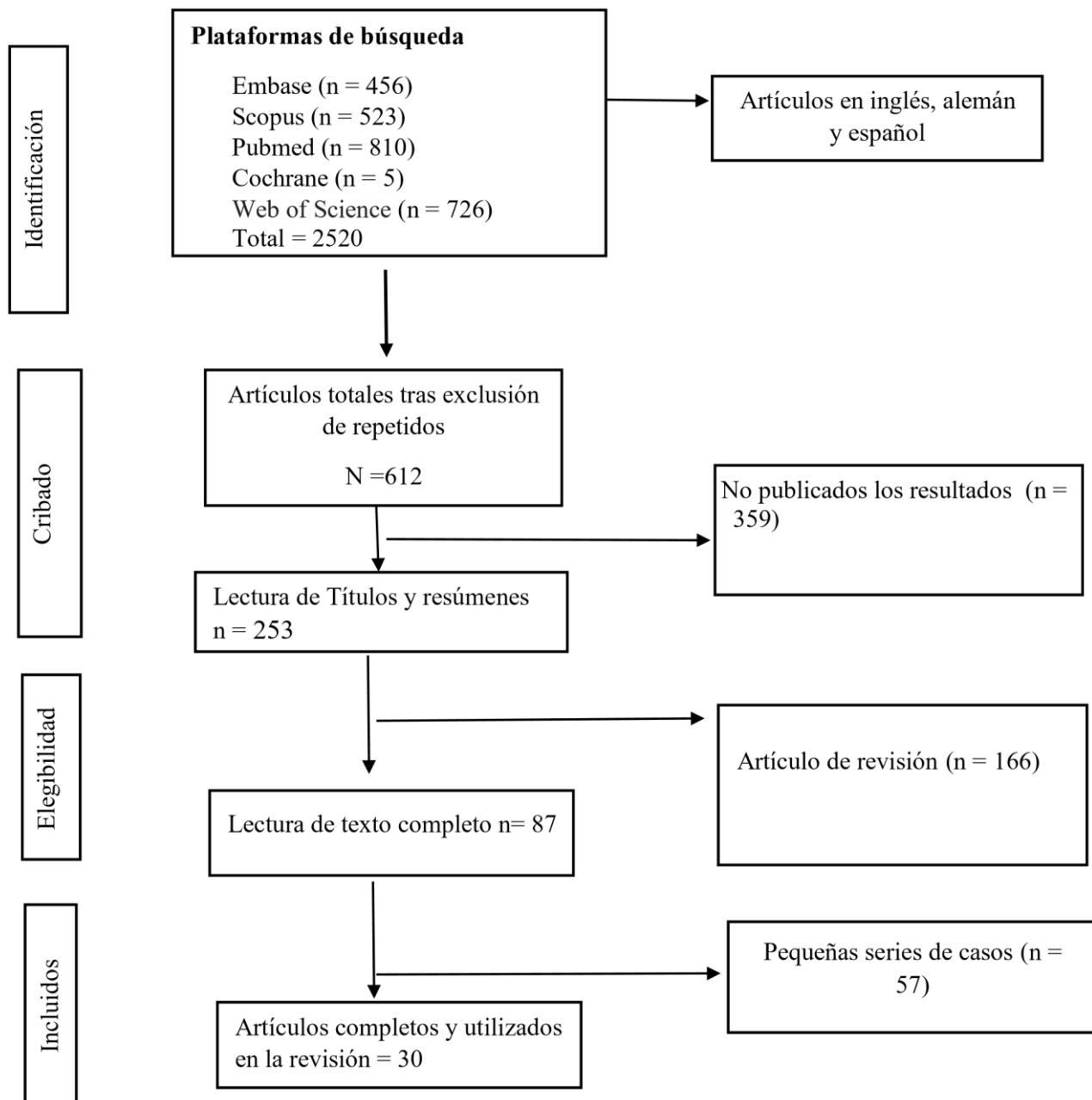


Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Primer autor/año	País	Diseño del estudio	Población de pacientes	Eventos Trombóticos / Total de pacientes (%)	Edad, media (DE)	Sexo masculino %	Índice de masa corporal – kg/m ²	DM %	HTA%	Limitaciones descritas
Artifoni, 2020 (12)	Francia	Cohorte Retrospectivo	No UCI	Total (n = 71) TEV: 16/71 (22.5 %)	64.0 (46,0–75) (mediana)	61 %	27,3 (mediana)	20 %	41 %	Estudio retrospectivo en una cohorte de pacientes consecutivos. Se realizó sistemáticamente el cribado. Tamaño de muestra limitado.
BellmuntMontoya, 2021 (13)	España	Cohorte Prospectivo	UCI	Total (n = 230) TEV: 61/230 (26.5%)	61.8 (55–67) (mediana)	77 %	30,3 (27,5–33,2) (mediana)	22,2 %	47,8%	No se realiza un programa de cribado sistemático durante toda la estancia hospitalaria. Se necesitan mayor muestra.
Bilaloglu, 2020 (14)	EE.UU.	Cohorte Retrospectivo	UCI Y No UCI	Total (n = 3334) UCI (n= 829) No UCI (n= 2505) TEV: 207/3334 (6,2%) TEA: 365/3334 (10,9%)	64 (51-75) (mediana)	60.4 %	< 18.5 (n = 43) 18.5-25 (n = 613) 26-30 (n =1019) 31-40 (n =936) > 40 (n =207)	37,4%	50,3%	Se puede subestimar un diagnóstico de trombosis porque los estudios de imágenes se limitaron. La práctica clínica cambió durante el período de estudio.
Criel, 2020 (15)	Bélgica	Cohorte Prospectivo	UCI Y No UCI	Total (n = 82) UCI (n= 30) No UCI (n=52) TEV: 6/82 (7,3 %)	UCI: (64,5±11,8) (media) No UCI (63.6±14.4) (media)	UCI:67 % No UCI:54 %	UCI: 30.3±5.4 No UCI: 29.9±5.8 (media ± SD)	UCI:17 % No UCI: 17%	UCI: 33% No UCI: 38%	Unicéntrico. Se requieren más datos de exploración y seguimiento.
Cui, 2020 (16)	China	Cohorte Retrospectivo	UCI	Total: (n = 81) TEV: 20/81 (25 %)	60 (±14.1) (media)	46 %	NR	10 %	25 %	Unicéntrico. Tamaño muestral reducido. Se incluyeron algunos pacientes aun ingresados en el hospital.
DemeloRodríguez, 2020 (17)	España	Cohorte Prospectivo	NO UCI	Total: (n = 156) TEV: 23/156 (14.7 %)	TEV: (66.7±15.2) No TEV: (68.4±14.4)	65,4%	26,9 (±4,2) (media)	NR	NR	El estudio se limitó a la detección de TVP asintomática. Tamaño de muestra restringido
Desborough, 2020 (18)	Reino Unido	Cohorte Retrospectivo	UCI	Total: (n = 79) TEV: 11/79 (13.9 %)	59 (52–67) (mediana)	73 %	28; 24–34 (mediana)	41%	45 %	Falta de seguimiento posterior al alta médica.
DuboisSilva, 2020 (19)	España	Cohorte Retrospectivo	No UCI	Total: (n = 171) EP: 8/171 (4.6 %)	67 (58–74) mediana	62.5%	24.6 (23.5–27.2) (mediana)	12,5%	37,5%	Serie relativamente pequeña de pacientes en un solo centro. Estudio observacional sin seguimiento prospectivo desde el diagnóstico de EP.
Elbadawi, 2021 (20)	EE.UU.	Cohorte Prospectivo	No UCI	Total:(n = 3678) TEV: 24/3678 (0, 6 %) ACV: 11 / 3678 (0, 3 %) IM: 11 / 3678 (0, 3 %)	ET:69,2 (±13.3) No ET: 64,4(±16.3)	ET:65.9 % No ET: 53.2%	NR	ET: 37,8% No ET: 41,9%	ET: 78% No ET: 73.3%	Estudio observacional. Falta de un grupo comparativo de resultados trombóticos en pacientes con SARS CoV-2 sin mejoría durante el período de observación.

Faggiano, 2020 (21)	Italia	Cohorte Prospectivo	No UCI	Total:(n = 25) EP: 7/25 (28 %)	EP: 70,3 (58–84) No EP: 71,5 (60–83)	84 %	NR	8 %	32%	El tamaño de la muestra es reducido.
Fang,2020 (22)	Reino Unido	Cohorte Retrospectivo	No UCI	Total:(n = 2157) EP: 41/2157 (0,2 %)	EP: 62 (56–69) (mediana) No EP: 57 (50,5–68,5) (mediana)	EP:68%	NR	EP: 34%	EP: 49%	Se incluyeron pacientes hospitalizados, lo que refleja un sesgo de selección de pacientes con enfermedad más grave.
Gonzalez - Fajardo,2021 (23)	España	Cohorte Retrospectivo	UCI	Total:(n = 2943) ET: 106/2943 (3,6%)	ET: 65,66 (± 15,49)	ET: 67,92%	NR	ET: 19,8%	ET: 46,23 %	Estudio descriptivo de la situación clínica observada.
Hippenste el, 2020 (24)	EE.UU.	Cohorte Retrospectivo	UCI	Total:(n =91) TEV: 24/91 (26.3 %)	TEV: 55 (13) No TEV: 57 (17) media	58 %	TEV: 32.1 (8-5) No TEV: 32.5 (10-4)	30.8%	NR	Reducida cantidad de eventos generales en la cohorte puede haber limitado las inferencias.
Kerbikov, 2020 (25)	Rusia	Cohorte Prospectivo	No UCI	Total:(n = 75) TEV: 15/ 75 (20 %)	63 (27- 92) mediana	48%	NR	16%	48%	NR
Klok,2020 (26)	Países Bajos	Cohorte Retrospectivo	UCI	Total:(n = 184) TEV: 49/ 184 (26,6 %) TEA: 7/ 184 (3.8 %)	64 (12) media	76 %	NR	NR	NR	La mayor parte de pacientes continuaban ingresados en el hospital. Sesgo de selección por pacientes en UCI.
Li,2020 (27)	China	Caso-control Retrospectivo	No UCI	TEV (n = 104) No TEV (n = 208)	TEV: 66 (61–79) mediana No TEV: 60,5 (49–68) mediana	TEV: 43,3% 95 (45,7%)	NR	TEV: 21,2% No TEV:18,3%	TEV: 44,2% No TEV:27,9%	Estudio multicéntrico con un tamaño de la muestra reducida para ajustarse a las posibles diferencias entre pacientes. No se realizó seguimiento luego del alta
Lodigiani, 2020 (28)	Italia	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total: (n = 388) ET: 18/ 388 (4.6 %)	66 mediana	68 %	NR	22.7 %	47.2%	Unicéntrico. Sesgo de selección. No se efectuaron autopsias de forma rutinaria a pacientes para confirmar enfermedad trombótica.
Longcha mp, 2020 (29)	Suiza	Cohorte Prospectivo	UCI	Total: (n = 25) TEV: 8/ 25 (32 %)	68 (11) Media	64 %	27.5 (±4.6) media (DE)	4%	40%	El tamaño de la muestra es pequeño.

Maatman, 2020 (30)	EEUU	Cohorte Prospectivo	UCI	Total: (n = 109) TEV: 31/ 109 (28.4 %)	61(16) media	57 %	34.8 (±11.8) Media (DE)	39%	68%	El pequeño número de pacientes con análisis de tromboelastografía no manifiesta de forma clara las tendencias de toda la cohorte.
MestreGómez (31)	España	Cohorte Retrospectivo	No UCI	Total: (n = 452) EP: 29/ 452 (6.4 %)	65 (56–73) mediana	72 %	28,8 mediana	10,3 %	41,3%	Reducido tamaño muestral y ausencia de cribado de TVP en piernas.
Middeldro p, 2020 (32)	Países Bajos	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total: (n = 198) UCI: (n = 75) No UCI: (n = 123) TEV: 39/198 (19.6 %)	61(14) media (DE)	66 %	27 (24-31) mediana (RIC)	NR	NR	NR
Nahum, 2020 (33)	Francia	Cohorte Prospectivo	UCI	Total: (n = 34) TVP: 27/34 (79.4 %)	62.2 (8,6) media (DE)	78 %	31.4	44 %	38 %	Unicéntrico. El tamaño relativamente pequeño de nuestra cohorte.
Pavoni, 2020 (34)	Francia	Cohorte Retrospectivo	UCI	Total: (n = 40) TVP: 6/40 (15%) ET: (6/40)15%	61(13) media (DE)	60 %	28.4 ± 4.7 Media (DE)	40%	40%	NR
Poissy, 2020 (35)	Francia	Cohorte Retrospectivo	UCI	Total: (n = 107) EP: 22/107 (20.5 %)	57 (29 - 80) mediana	59.1%	30 (22 - 53) mediana	NR	NR	NR
Ren, (36)	China	Cohorte Retrospectivo	UCI	Total: (n = 48) TVP: 41/48 (85.4 %)	70 (62–80) mediana	54.2 %	NR	27.1%	39.6%	Reducido tamaño de muestra. El diseño del estudio limita la interpretación de una relación causal entre COVID-19 y TVP.
Spiezia, 2020 (37)	Italia	Cohorte Prospectivo	UCI	Total: (n = 30) TEV: 5/30 (16.6 %)	TEV: 67(8) media	91 %	TEV:30 (6) Media (DE)	NR	NR	Unicéntrico. Reducido tamaño muestral. Imposibilidad para medir algunos parámetros.
Thomas, 2020 (38)	Reino Unido	Cohorte Retrospectivo	UCI	Total: (n = 63) TEV: 6/63 (9.5 %)	59 (13) media	69 %	NR	NR	NR	Unicéntrico, la investigación solo se realizó en sospecha clínica de trombosis. No se toman imágenes sistemáticas de los pacientes, se requerirían autopsias.
Valle, 2020 (39)	Italia	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total: (n = 114) EP: 65/114 (57 %)	61(51.2 – 66) mediana	73,7 %	NR	14,9 %	35,9%	Período de seguimiento corto, que puede pasar por alto la EP en pacientes que dieron negativo.
Zerwes, 2020 (40)	Alemania	Cohorte Prospectivo	UCI	Total: (n = 40) TVP: 5/40 (12.5 %)	63,4 (18,1) media	70 %	27,8	30%	67.5%	NR

Zhang L,2020 (41)	China	Cohorte Retrospectivo	No UCI	Total: (n =159) TVP: 66/159 (41.5%)	63 (14) media	51.7 %	23.(3) Media (DE)	18.2%	39.2%	Falta de un grupo de control con pacientes que no tenían COVID-19. mediana de ecografías de los 143 pacientes fue de 1 (rango, 1 a 4), y en 14 pacientes se efectuó una única ecografía precozmente.
-------------------	-------	-----------------------	--------	--	---------------	--------	-------------------	-------	-------	--

Los datos se presentan como n, (%), media \pm DE, o mediana, a menos que se indique lo contrario. **DM:** Diabetes Mellitus, **HTA:** Hipertensión arterial, **EP:** Embolia pulmonar, **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos, **TEV:** tromboembolismo venoso, **TEA:** tromboembolismo arterial, **ET:** Eventos trombóticos, **ACV:** Accidente Cerebrovascular, **IM:** infarto de miocardio, **NR:** No reportado, **DE:** desviación estándar, **TVP:** trombosis venosa profunda, **RIC:** Rango intercuartil.

Se incluyeron en total 30 estudios. Las características de los estudios incluidos se exponen en la **Tabla 1**. Diecinueve estudios fueron retrospectivos y once estudios prospectivos. Se consideraron veintidós estudios de Europa (4 de Italia, 4 de Francia, 5 de España, 2 de Países Bajos, 1 de Bélgica, 3 de Reino Unido, 1 de Rusia, 1 de Suiza, 1 de Alemania), 4 estudios procedían de los Estados Unidos de América (EE.UU.) y 4 estudios fueron de China.

En dieciséis estudios [13,16,18,21,23,24,26,29,30,33,34,35,36,37,38,40] se informaron los resultados solo en pacientes que se encontraban en la UCI. Veinticinco estudios reportaron solo trombosis venosa y cinco estudios informaron sobre trombosis venosa y arterial [14,20, 23, 26,28].

En 29 estudios se informó el número de eventos trombóticos en relación al total de pacientes. En once estudios [13, 16,21 24, 26, 29, 30, 33, 36, 39, 41] la incidencia de ET fue mayor al 25 %. En tres estudios [33, 36, 41] la incidencia de TVP fue mayor al 40 %. En doce estudios [12, 13, 16,21, 24, 26, 29, 30, 33, 36, 39, 41] la incidencia de TEV fue mayor al 20 %. En dos estudios [35, 39] la incidencia de EP fue mayor al 20 % y en dos estudios [14,21] la incidencia de TEA fue mayor al 10 %.

En términos generales, los estudios incluidos en esta revisión sistemática no presentaron un tamaño muestral homogéneo, oscilando desde 3678 pacientes en el estudio realizado por Elbadawi et al. (20), hasta 25 pacientes por Faggiano et al. (21), lo que dificulta su comparabilidad.

DISCUSIÓN

En esta revisión se evalúa los aspectos epidemiológicos de los eventos trombóticos (ET) en el contexto de la COVID-19 y los posibles mecanismos fisiopatológicos relacionados. Los artículos revisados se seleccionaron a partir de una búsqueda bibliográfica sistemática. El 13,3 % de los estudios provienen de China, país en el que se describieron los primeros pacientes con COVID-19. Asimismo, 13.3% de los estudios se efectuaron en Italia y 16.6 % en España, ambos países europeos que sufrieron de las mayores afectaciones por la COVID-19. Con respecto al diseño de los estudios, solo un 3,33% corresponde a casos y controles. No se encontraron resultados publicados de ningún ensayo clínico aleatorizado.

En particular, las diferencias en los grupos de comparación de los estudios publicados podrían revelar ciertas contradicciones en sus resultados. En particular, en cinco artículos se evaluaron pacientes que se encontraban en UCI y en hospitalización general (14, 15, 28, 32, 39).

Los casos de coagulopatía asociada a COVID-19 se han reportado desde el inicio de la pandemia. En términos generales, diversos estudios destacan la incidencia de ET mayor al 25 % en este grupo de pacientes (13, 16,21 24, 26, 29, 30, 33, 36, 39, 41). De hecho, evidencia sustanciosa apoya que la COVID19 se relaciona de forma cercana con un estado hipercoagulable (42). Diferentes estudios europeos han reportado tasas de tromboembolismo venoso (TEV) y trombosis arterial que fluctúan entre 15-30 % en pacientes críticamente enfermos con COVID-19, mientras que en pacientes con sintomatología moderada se reporta hasta un 7 % de incidencia (28).

En la gran parte de estudios se ha detallado la predominancia del tromboembolismo venoso, ya que la incidencia de TEV fue mayor al 20 % (12, 13, 16,21, 24, 26, 29, 30, 33, 36, 39, 41). Además, en tres estudios la incidencia de TVP fue mayor al 40 % (33, 36, 41) y en dos estudios la incidencia de EP fue mayor al 20 % (35,39). Cabe destacar que en autopsias realizadas a pacientes fallecidos por COVID-19 se reportó presencia de TVP y múltiples microtrombos en vasos pequeños de los pulmones, riñones y otros órganos (43).

Por otra parte solo en dos estudios se detalló la incidencia de TEA, que fue mayor al 10 % (14,21).

Un estudio realizado en España reportó que el riesgo tromboembólico venoso en pacientes con COVID-19 es mayor que el arterial, pero los casos de trombosis arterial se asociaron a elevadas tasas de mortalidad. De hecho, la supervivencia fue superior en los pacientes con TVP y TEP que en los pacientes con ictus isquémico o trombosis arterial periférica (23).

Diversos estudios observacionales de locaciones diferentes divergen significativamente en relación a la incidencia de los casos de ET. Por ejemplo, en un estudio en el sur de Florida, los ET ocurrieron en 5,2 % de los pacientes hospitalizados (TEV: 2,7 %, ACV: 1,2 % e IM: 1,2 %) y en 8,8 % de los pacientes ingresados en la UCI (TEV: 5,1 %, ACV: 1,7 % e IM: 2,4 %), cifras que los autores reconocieron como significativamente menores al compararlas con estudios similares (20). Por otro lado, un estudio realizado en Wuhan, China, reportó que la prevalencia de TEV en pacientes críticos a los que no se administró anticoagulante preventivo fue del 25 % (16).

Este notorio rango de variabilidad en la incidencia de los ET entre un estudio y otro posiblemente se deba a problemas metodológicos. En este sentido, la mayoría de los estudios son de diseño retrospectivo o de seguimientos muy cortos. Además, algunos estudios hicieron despistaje para TEV mientras que otros no y, finalmente, algunos incluyeron dentro de sus estadísticas casos sospechosos, pero no confirmados de ET (44).

En particular, en un estudio italiano, el principal hallazgo fue una incidencia relevante de TEP en pacientes que presentaban cardiopatía manifiesta o factores de riesgo cardiovascular tradicionales hospitalizados por COVID-19. De hecho, casi la totalidad de los pacientes presentaban al menos una comorbilidad conocida que predispone al tromboembolismo venoso (21). Asimismo, la enfermedad de las arterias coronarias y el infarto de miocardio previo también se asociaron con un evento trombótico (14). Además se sostiene la presunción que la obesidad contribuye al incremento TEP (35).

Se suma a la infección por SARS-CoV-2, el reposo absoluto en cama, la ventilación mecánica y el cateterismo venoso como posibles factores que

contribuyen al alto riesgo de trombosis observado en los pacientes críticos con COVID-19 (36).

En vista de estas amplias disparidades, surge la necesidad de realizar otros estudios de mayor envergadura que permitan minimizar los sesgos metodológicos de las investigaciones. Una revisión sistemática de 36 estudios reportó que la incidencia de TEV era del 28 % (IC 95 %, 22-34 %) en los pacientes ingresados a la UCI, mientras que los pacientes no críticos presentaron una incidencia del 10% (IC 95%, 6-14%). Además, la incidencia de tromboembolismo arterial (TEA) fue del 3% (45). Hallazgos similares se reportaron a partir de un meta-análisis que incluyó 42 estudios, con una incidencia del 31% de TEV en pacientes críticos y una prevalencia del 5% para TEA (46).

Más allá de esto, la presencia de ET se ha correlacionado con un aumento importante en la mortalidad de los pacientes hospitalizados con COVID-19. Concretamente, una revisión sistemática señaló que la probabilidad de fallecer por COVID-19 en aquellos pacientes que desarrollaron ET durante su evolución era 74 % mayor en contraste con aquellos sin ET (OR, 1.74; 95% IC, $p=0,04$) (46). Asimismo, otro estudio reportó que dentro de su población cerca del 25 % de los individuos diagnosticados con algún ET falleció durante su estadía intrahospitalaria. Además, la mortalidad fue significativamente mayor en aquellos con TEA que en aquellos con TEV (23).

Se ha descrito recientemente en pacientes con COVID-19, con síndrome de dificultad respiratoria aguda, análisis integrales de coagulación que incluyen dímeros D, niveles de fibrinógeno y pruebas viscoelásticas y se informó el perfil procoagulante en la admisión en la UCI con niveles elevados de dímero D, incremento de fibrinógeno y aumento de la fuerza del coágulo por tromboelastometría en el contexto de la reacción de fase aguda. De hecho, se han identificado ciertas condiciones que confieren un riesgo adicional de ET, como la edad avanzada, el cáncer, los niveles altos de fibrinógeno y los niveles elevados de dímero D durante la estadía intrahospitalaria y admisión a la UCI (34, 47,48).

Por otra parte se ha expuesto que la patogénesis de COVID-19 se relaciona con el desarrollo de un tipo específico de coagulopatía que difiere de la coagulopatía

inducida por sepsis, con niveles relativamente normales de protrombina, fibrinógeno y plaquetas, a pesar de niveles de dímero-D intensamente elevados. Resultados anormales de la coagulación que se asocian con un mal pronóstico (49).

En particular, la edad avanzada ha sido ampliamente reportada como un factor de riesgo importante para el desarrollo de ET (26). Esto ha sido sustentado por la correlación positiva entre el desarrollo de ET y puntajes elevados en las escalas CURB-65 y la escala predictiva de Padua, instrumentos que contemplan la edad avanzada como variable (41).

Asimismo, se ha descrito una deficiente respuesta de células T que se correlacionó negativamente con la edad y se asoció con una peor evolución de la enfermedad en pacientes de sexo masculino. Por el contrario, los niveles más altos de inmunidad innata, citocinas, se asocian con una peor progresión de la enfermedad en pacientes de sexo femenino (50).

Respecto a los niveles circulantes de dímero D, parecen tener un gran valor predictivo para ET. Niveles $<1 \mu\text{g/ml}$ se han vinculado con un valor predictivo negativo de 90 % para TEV y 98 % para TEP. Por otro lado, niveles de dímero D $>1 \mu\text{g/ml}$ confirieron un valor predictivo positivo del 44 %, mientras que valores $>3 \mu\text{g/ml}$ mostraron un valor predictivo positivo del 67 % (12). Un modelo reciente que contempla los niveles de dímero D y fibrinógeno al ingreso mostró un buen valor predictivo para el desarrollo de TEV (área bajo la curva: 0.865, IC 95% 0.822-0.907, sensibilidad 0.930, especificidad 0.710) (27).

Los factores previamente mencionados han sido los que han mostrado la correlación más robusta con los ET, no obstante, otros factores también han demostrado relevancia significativa, como la presencia de enfermedad renal crónica, los niveles bajos de linfocitos y el mayor tiempo de hospitalización (9). Con respecto a la trombopprofilaxis, se discute la dosis efectiva de heparina y el control, en particular en pacientes de muy alto riesgo y aquellos con un índice de masa corporal alto (35).

La coagulopatía es un fenómeno ampliamente reconocido en los pacientes críticamente enfermos, aunque los mecanismos exactos en el contexto del paciente con COVID-19 no han sido plenamente dilucidados. Inicialmente, una serie de autopsias reportó la ausencia de trombos en el hilio pulmonar, Cristóbal Ignacio, Espinoza Díaz

acompañado de pulmones edematosos y pequeños trombos en el parénquima pulmonar. El análisis histopatológico confirmó la presencia de infiltrado linfocitario, predominantemente de linfocitos CD4+, con engrosamiento de la membrana alveolocapilar y agregados de plaquetas y trombos de fibrina. Estos hallazgos sugieren la participación del sistema inmunológico en la génesis de la coagulopatía (51).

Cabe denotar que al síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se le ha atribuido la cualidad de generar desórdenes hemostáticos como consecuencia a la endotelopatía que genera, vista principalmente en pacientes críticos. La disrupción endotelial generalizada activa varios mecanismos de retroalimentación positiva que potencian la inflamación y la hipercoagulabilidad. Esto promueve la trombocitopenia de consumo y la hipoxia en múltiples órganos (52). Sin embargo, la coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) no se explica únicamente por el mecanismo anterior, en efecto, se ha planteado que la tormenta de citocinas asociada a infección por SARS-CoV-2 juegue un rol preponderante en la activación de las vías de tromboinflamación (53).

Sumado a esto, la ubicuidad de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en las células endoteliales plantea la endotelitis como posible mecanismo protrombótico. Esto podría explicar por qué la formación de trombos no se limita al lecho pulmonar (54). Este es un mecanismo fundamental puesto que la ECA2 actúa como puerta de entrada para el SARS-CoV-2.

Una serie de autopsias realizadas por Varga y cols (55), reportó la presencia de endotelitis como consecuencia de la infección de las células endoteliales por el SARS-CoV-2. En consecuencia se justifica las terapias para estabilizar el endotelio mientras se aborda la replicación viral, particularmente en pacientes vulnerables con disfunción endotelial preexistente (sexo masculino, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular), las que se asocian con resultados adversos en COVID-19 (14,21,35).

Las infecciones virales, incluyendo la infección por SARS-CoV-2, generan una regulación en alta del interferón 1 (IFN-1), aumentando la formación de inclusiones reticulares, compuestas esencialmente de glicoproteínas y fosfolípidos. Estas generan daño y disfunción endotelial, promoviendo una inversión del rol del endotelio hacia el extremo protrombótico (56).

Por otro lado, un estudio reciente realizado por Bazzan y cols (57), reportó que los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentaban niveles plasmáticos de ADAMTS-13 significativamente disminuidos. La ADAMTS-13 es una desintegrina y metaloproteínasa, también conocida como proteasa de escisión del factor de von Willebrand. Los niveles de ADAMTS-13 han sido inversamente correlacionados con las concentraciones plasmáticas del factor de von Willebrand ultralargo (FVWu), agente estrechamente implicado en la formación de trombos en múltiples coagulopatías (58). La perturbación de las células endoteliales se ha relacionado con un aumento en la liberación del FVWu, lo que incrementa la interacción entre las plaquetas y la pared de los vasos, induciendo un estado de microangiopatía trombótica (59).

Por su parte, como sello distintivo de los casos severos de COVID-19, la hiperinflamación parece participar en el origen de la CAC. Diferentes estudios han corroborado la presencia de hiperinflamación a través de la medición sérica de citocinas como la interleucina 1 β (IL-1 β) y otros marcadores como la procalcitonina y la ferritina (60). Asimismo, un meta-análisis indicó que el conteo de linfocitos junto con los niveles de interleucina 6 (IL-6) y la ferritina podrían funcionar como elementos predictivos de la severidad de la enfermedad (61).

Con base en lo anterior, los niveles séricos elevados IL-6, aunque necesarios para proteger el hospedero, se han correlacionado con la inducción en la expresión de proteínas como el fibrinógeno y la trombopoyetina (62). Además, la IL-6 incrementa los niveles de factor tisular y promueve su activación. Esto resulta en mayor conversión de protrombina a trombina y, en consecuencia, mayor formación de trombos de fibrina. También, la trombina es capaz de inducir la expresión de IL-6, generando un ciclo de retroalimentación recíproca (62). Adicionalmente, los niveles de IL-1 e IL-6 se han relacionado con la promoción de la síntesis de fibrinógeno en los pulmones, predisponiendo este tejido a alteraciones de la coagulación (63). En general, la mayoría de los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la CAC se enfocan en el ambiente microvascular, con particular énfasis en la disfunción endotelial y las vías de tromboinflamación.

LIMITACIONES

Este estudio sostiene una visión general de la epidemiología y fisiopatología de la trombosis en el contexto de la COVID-19. Los estudios englobados en esta revisión, en su mayoría unicéntricos, son observacionales debido a que no se han reportado ensayos clínicos u otros estudios experimentales concluidos hasta la finalización de la fecha de búsqueda. Asimismo, se destaca las limitaciones de los estudios realizados hasta la fecha, con la finalidad de que se consideren nuevos estudios para mejorar la evidencia actual.

CONCLUSIONES

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentan un riesgo considerablemente elevado de desarrollar ET venosos y arteriales. De hecho, el riesgo tromboembólico venoso es mayor que el arterial. Se describen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar este tipo de complicaciones como padecer hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, en individuos mayores de 65 años de edad, en personas con antecedentes de trombosis, el cáncer, los niveles elevados de fibrinógeno y los niveles elevados de dímero D durante la estadía intrahospitalaria y admisión a la UCI, en el contexto de la reacción de fase aguda.

La presencia de ET durante la evolución intrahospitalaria se ha correlacionado con un mayor índice de mortalidad, obligando a considerar la implementación de terapia anticoagulante profiláctica. Esta decisión terapéutica se puede fundamentar en función de parámetros de laboratorio como los niveles séricos de dímero D. Aunque los mecanismos que originan la CAC no han sido explicados en su totalidad, se presume que la disfunción endotelial y el estado de hiperinflamación juegan un papel vital.

En definitiva, se requiere mayor número de investigaciones para definir los mecanismos fisiopatológicos y para establecer recomendaciones concretas en relación a la terapia tromboprolifáctica, especialmente en individuos con elevado índice de masa corporal y posterior a la resolución de los síntomas por COVID19. Se considera indispensable el manejo individualizado y seguimiento en el momento del alta hospitalaria del paciente y para valorar el riesgo trombótico y hemorrágico.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2021 [Internet]. 2020 [citado 12 de octubre de 2021].
2. Wang C, Wang Z, Wang G, Lau JY-N, Zhang K, Li W. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Sig Transduct Target Ther.* diciembre de 2021;6(1):114.
3. Geng M-J, Wang L-P, Ren X, Yu J-X, Chang Z-R, Zheng C-J, et al. Risk factors for developing severe COVID-19 in China: an analysis of disease surveillance data. *Infect Dis Poverty.* diciembre de 2021;10(1):48.
4. Molero-García JM, Arranz-Izquierdo J, Gutiérrez-Pérez MI, Redondo Sánchez JM. Basic aspects of COVID-19 for management from primary care. *Atencion Primaria.* [Online] SEGO; 2021;53(6).
5. Dhar Chowdhury S, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy.* marzo de 2020;11(1):03-7.
6. Liu J, Li Y, Liu Q, Yao Q, Wang X, Zhang H, et al.. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. *Cell Discov.* 2021;7(1):17.
7. Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, et al.. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis.* 18 de noviembre de 2020;7(4):357-63.
8. Zhang C, Zhang Z, Mi J, Wang X, Zou Y, Chen X, et al. The cumulative venous thromboembolism incidence and risk factors in intensive care patients receiving the guideline-recommended thromboprophylaxis. *Medicine.* 2019 Jun ;98(23):e15833.
9. Kefale B, Tegegne GT, Degu A, Tadege M, Tesfa D. Prevalence and Risk Factors of Thromboembolism among Patients With Coronavirus Disease19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan ;26:107602962096708.
10. Giannis D, Barish MA, Goldin M, Cohen SL, Kohn N, Gianos E, et al. Incidence of Venous Thromboembolism and Mortality in Patients with Initial Presentation of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 May ;51(4):897-901.

11. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertolotti L, Douplat M, Dargaud Y, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level metaanalysis. *Thorax*. 2021 Feb ;thoraxjnl-2020-215383.
12. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):211-6.
13. Bellmunt-Montoya S, Riera C, Gil D, Rodríguez M, García-Reyes M, Martínez-Carnovale L, Marrero C, Gil M, et al. COVID-19 Infection in Critically Ill Patients Carries a High Risk of Venous Thrombo-embolism. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2021 Apr;61(4):628-634.
14. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020 Aug;324(8):799-801.
15. Criel M, Falter M, Jaeken J, Van Kerrebroeck M, Lefere I, Meylaerts L, et al. Venous thromboembolism in SARS-CoV-2 patients: only a problem in ventilated ICU patients, or is there more to it? *European Respiratory Journal*. 2020; 56(1):2001201.
16. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1421-4.
17. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Munoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, Toledano-Macias M, Toledo-Samaniego N, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated Ddimer levels. *Trombosis Research*. 2020;192:23–6.
18. Desborough MJR, Doyle AJ, Griffiths A, Retter A, Breen KA, Hunt BJ. Image-proven thromboembolism in patients with severe COVID-19 in a tertiary critical care unit in the United Kingdom. *Trombosis Research*. 2020 Sep;193:14.
19. Dubois-Silva Á, Barbagelata-López C, Mena Á, Piñeiro-Parga P, LlinaresGarcía D, Freire-Castro S. Embolia pulmonar y detección de trombosis venosa profunda proximal concomitante en pacientes no críticos hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019. *Medicina Interna y de Urgencias*. 2020;15(5):865–70.
20. Elbadawi A, Elgendy IY, Sahai A, Bhandari R, McCarthy M, Gomes M, Bishop GJ, et al. Incidence and Outcomes of Thrombotic Events in Symptomatic Patients With COVID-19. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021Jan;41(1):545-547.
21. Faggiano P, Bonelli A, Paris S, Milesi G, Bisegna S, Bernardi N, Curnis A, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 disease: Preliminary report on seven patients. *International Journal of Cardiology*. 2020 Aug 15;313:129-131.

22. Fang C, Garzillo G, Batohi B, et al. Extensión de la enfermedad tromboembólica pulmonar en pacientes con COVID-19 en la TC: relación con la enfermedad del parénquima pulmonar. *Clinical Radiology* 2020;75(10):780– 788.
23. Gonzalez-Fajardo JA, Ansuategui M, Romero C, Comanges A, GómezArbeláez D, Ibarra G, et al. Mortality of COVID-19 patients with vascular thrombotic complications. *Medicina Clínica*. 2021 Feb;156(3):112-7.
24. Hippensteel JA, Burnham EL, Jolley SE. Prevalencia de tromboembolismo venoso en pacientes críticos con COVID-19. *British Journal of Haematology*. 2020;190(3):e134–e7.
25. Kerbikov OB, Orekhov PY, Borskaya EN, Nosenko NS. High incidence of venous thrombosis in patients with moderate to severe COVID-19. *MedRxiv* 2020.06.12.20129536v1.
26. 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. *Thrombosis Research*. 2020 Jul;191:145-7.
27. Li J, Wang H, Yin P, Li D, Wang D, Peng P, et al. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID - 19 patients: A multicenter retrospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 April ;19(4):1038-48.
28. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital académico de Milán. *Italia Thrombosis Research*. 2020;191:9–14.
29. Longchamp A, Longchamp J, Manzocchi-Besson S, Whiting L, Haller C, Jeanneret S, Godio M, et al. Venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19: Results of a screening study for deep vein thrombosis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jun 30;4(5):842847.
30. Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, Douglas A 2nd, McGuire SP, Kinnaman G, Hartwell JL, et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Medicine*. 2020 Sep;48(9):e783-e790.
31. Mestre-Gómez B, Lorente-Ramos RM, Rogado J, Franco-Moreno A, Obispo B, Salazar-Chiriboga D, Saez-Vaquero T, Torres-Macho J, et al. Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021 Jan;51(1):40-46.
32. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, et al. Incidence of venous thromboembolism in

- hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Aug;18(8):1995-2002.
33. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet JM, Thierry S. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e2010478.
 34. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2):281-286.
 35. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020 Jul ;142(2):184-186.
 36. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, Cai L. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):181-3.
 37. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 120(6): 998–1000.
 38. Thomas W, Varley J, Johnston A, Symington E, Robinson M, Sheares K, et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thrombosis Research*. 2020 Jul;191:76-77.
 39. Valle C, Bonaffini PA, Dal Corso M, et al. Embolia pulmonar y COVID-19, una asociación inesperada: experiencia de dos centros en el seno del pico de infección italiano. SSRN 3588533 ; junio de 2020.
 40. Zerwes S, Hernandez Cancino F, Liebetrau D, Gosslau Y, Warm T, Märkl B, Hyhlik-Dürr A. Increased risk of deep vein thrombosis in intensive care unit patients with CoViD-19 infections? *Der Chirurg*. 2020 Jul;91:588-94.
 41. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):e33. doi: 10.1161/CIR.0000000000000887.
 42. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current Problems in Cardiology*. 2021 March ;46(3):100742.
 43. Deshpande C. Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism? *Annals of Internal Medicine*. 2020 Sep;173(5):394-5.
 44. Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood*. 2020 Jul;136(4):381-3.

45. Boonyawat K, Chanrathammachart P, Numthavaj P, Nanthatanti N, Phusanti S, Phuphuakrat A, et al. Incidence of thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Journal*. 2020 Dec;18(1):34.
46. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec;29-30:100639.
47. 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 Apr 17.
48. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 17.
49. 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 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509.
50. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, Silva J, Mao T, Oh JE, Tokuyama M, Lu P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020 Dec;588(7837):315-320. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3.
51. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Heide RSV. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans . *Pathology*; 2020 .
52. Chang JC. Acute Respiratory Distress Syndrome as an Organ Phenotype of Vascular Microthrombotic Disease: Based on Hemostatic Theory and Endothelial Molecular Pathogenesis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:107602961988743.
53. Marietta M, Coluccio V, Luppi M.. COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: more questions than answers. *Internal and Emergency Medicine*. 2020 Nov;15(8):1375-87.
54. Calabretta E, Moraleda JM, Iacobelli M, Jara R, Vlodaysky I, O’Gorman P, et al. COVID-19-induced endotheliitis: emerging evidence and possible therapeutic strategies. *Br J Haematol*. 2021 April;193(1):43-51.
55. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020 May;395(10234):1417-8.

56. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):54-67.
57. Bazzan M, Montaruli B, Sciascia S, Cosseddu D, Norbiato C, Roccatello D.. Low ADAMTS 13 plasma levels are predictors of mortality in COVID19 patients. *Intern Emerg Med*. 2020 August;15(5):861-3.
58. Levi M, Scully M, Singer M. The role of ADAMTS 13 in the coagulopathy of sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018 April;16(4):646-51.
59. Noone DG, Riedl M, Licht C. The role of von Willebrand factor in thrombotic microangiopathy. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(8):1297-307.
60. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020 March ;395(10229):1033-4.
61. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a metaanalysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020 Jun ;58(7):1021-8.
62. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. julio de 2016;8(8):959-70.
63. Yang H, Ko H-J, Yang J-Y, Kim J-J, Seo S-U, Park SG, et al. Interleukin1 Promotes Coagulation, Which Is Necessary for Protective Immunity in the Lung Against *Streptococcus pneumoniae* Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 de enero de 2013;207(1):50-60.