

# COMPLICACIONES TROMBÓTICAS DE PACIENTES CON COVID-19 HOSPITALIZADOS

Por: Laura Baldovino Chiquillo (Código: 201513929)

## RESUMEN

**Introducción:** La COVID 19 se ha visto relacionada con eventos trombóticos en diversos estudios, aunque sin quedar clara la relación entre la relación de marcadores de coagulación y la severidad de la enfermedad. **Objetivo:** Identificar las complicaciones trombóticas y las alteraciones de laboratorio de coagulación de los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, según la severidad de la enfermedad. **Metodología de búsqueda:** Se hizo una búsqueda en PubMed de artículos clínicos que evaluaran características de laboratorio de coagulación y trombóticas de pacientes con COVID-19 según la severidad, con términos MeSH y operadores booleanos. Un investigador filtró los artículos siguiendo la guía PRISMA. **Resultados:** El dímero D está más elevado en pacientes con COVID-19 severo vs. no severos de manera significativa, lo cual puede estar asociado al pronóstico de la enfermedad. Hay poca evidencia acerca de las complicaciones trombóticas en COVID-19, pero al parecer el riesgo de TEP y TVP está aumentado en los pacientes con enfermedad severa. **Recomendaciones:** Se debería incluir dentro del protocolo de manejo de todos los pacientes con COVID-19 la medición seriada de parámetros de laboratorio de coagulación desde su ingreso, principalmente dímero D y tiempos de coagulación. Y hacer un monitoreo estricto de eventos trombóticos venosos en pacientes con COVID-19, en especial, de los pacientes con estancia en UCI, requerimiento de ventilación mecánica o SDRA.

**Palabras claves:** COVID-19, coronavirus, trombosis, hipercoagulabilidad.

## CONTEXTO DEL PROBLEMA

A finales del año 2019, se descubrió una cepa nueva de coronavirus altamente infecciosa en Wuhan, China (1), denominado SARS-CoV-2, causante de la COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). No obstante, a pesar de los esfuerzos realizados por contener la dispersión de la infección, ésta se convirtió en una pandemia (2) que, además, tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente 2.2% (1).

Por otro lado, algunos estudios recientes sugieren que el COVID-19 está asociado a un estado pro-hemostático que tiene un impacto potencial en el riesgo tromboembólico de los pacientes (3)(4), pero la naturaleza y la extensión de estas anomalías no son claras (5). Y también se reporta algunos marcadores de

laboratorio como el dímero D que podrían ser de pronóstico en la evolución de la enfermedad (6).

Sin embargo, debido a la rápida publicación de la literatura médica relacionada con el tema, el tiempo necesario para interpretar y aplicar la información por parte de los trabajadores de salud puede ser inexistente, ya que los hospitales y el personal se ven abrumados por la rápida afluencia de pacientes con COVID-19 (7). Por esto, surge la necesidad de llevar a cabo una revisión de literatura que traduzca la evidencia hallada hasta el momento y que ayude a los médicos que participan en la atención de los pacientes con COVID-19 a identificar las complicaciones trombóticas asociadas a la enfermedad. De esta manera, se puede evaluar tempranamente el pronóstico de los pacientes y evitar su ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) o su fallecimiento.

Teniendo en cuenta lo mencionado, el objetivo de esta revisión sistemática de literatura fue identificar las complicaciones trombóticas y las alteraciones de laboratorio de coagulación de los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, según la severidad de la enfermedad.

## **MÉTODOLOGÍA DE BÚSQUEDA**

### **Criterios de selección**

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios clínicos en revistas indexadas que evaluaran alteraciones en laboratorios de coagulación y/o complicaciones trombóticas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 durante su hospitalización, comparados según la severidad de la enfermedad. Además, los artículos debían cumplir los demás criterios de selección descritos en la tabla 1.

Las alteraciones de laboratorios de coagulación evaluados fueron dímero D, tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), fibrinógeno y conteo plaquetario. Y las complicaciones trombóticas evaluadas fueron trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), coagulación intravascular diseminada (CID), infarto agudo de miocardio (IAM) o síndrome coronario agudo (SCA) y accidente cerebro vascular isquémico (ACVi).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios que evalúen alteraciones de laboratorio de coagulación (dímero D, PTT, aPTT, fibrinógeno, conteo plaquetario) y/o complicaciones tromboticas (TVP, TEP, CID, IAM/SCA, ACVi) en pacientes con infección por SARS-CoV-2 durante su hospitalización, comparados según la severidad de la enfermedad.</li> <li>Estudios de corte transversal y longitudinal y estudios analíticos.</li> <li>Estudios realizados en humanos.</li> <li>Artículos publicados en inglés o español.</li> <li>Texto completo disponible.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios que no tengan grupo de control.</li> <li>Reportes y series de casos, revisiones de literatura, revisiones sistemáticas, metaanálisis, consensos, guías clínicas, cartas al editor, comentarios, editoriales.</li> <li>Reportes previos del mismo estudio</li> </ul>

**Tabla 1.** Criterios de selección de los artículos

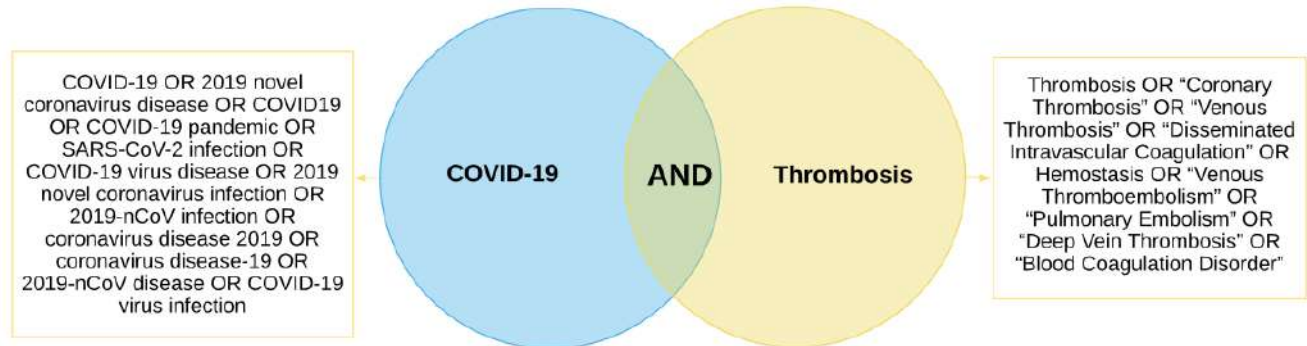
### Fuentes de información

La búsqueda se llevó a cabo en revistas indexadas por medio del motor de búsqueda PubMed, ya que contiene bases de datos especializadas en literatura médica y es de libre acceso. La última búsqueda fue realizada el 23 de junio de 2020. Además, se realizó un cribado de las referencias de los artículos importantes para identificar otros estudios potencialmente elegibles.

### Términos de búsqueda

Para realizar la búsqueda se usaron los términos MeSH: “COVID-19”; “2019 novel coronavirus disease”; “COVID19”; “COVID-19 pandemic”; “SARS-CoV-2 infection”; “COVID-19 virus disease”; “2019 novel coronavirus infection”; “2019-nCoV infection”; “coronavirus disease 2019”; “coronavirus disease-19”; “2019-nCoV disease”; “COVID-19 virus infection”; “Thrombosis”; “Coronary Thrombosis”; “Venous Thrombosis”; “Disseminated Intravascular Coagulation”; “Hemostasis”; “Venous Thromboembolism”; “Pulmonary Embolism”; “Deep Vein Thrombosis”; “Blood Coagulation Disorder”; los cuales fueron combinados por medio de los operadores booleanos AND y OR como se muestra en la figura 1, para crear la ecuación de búsqueda (anexo 1).

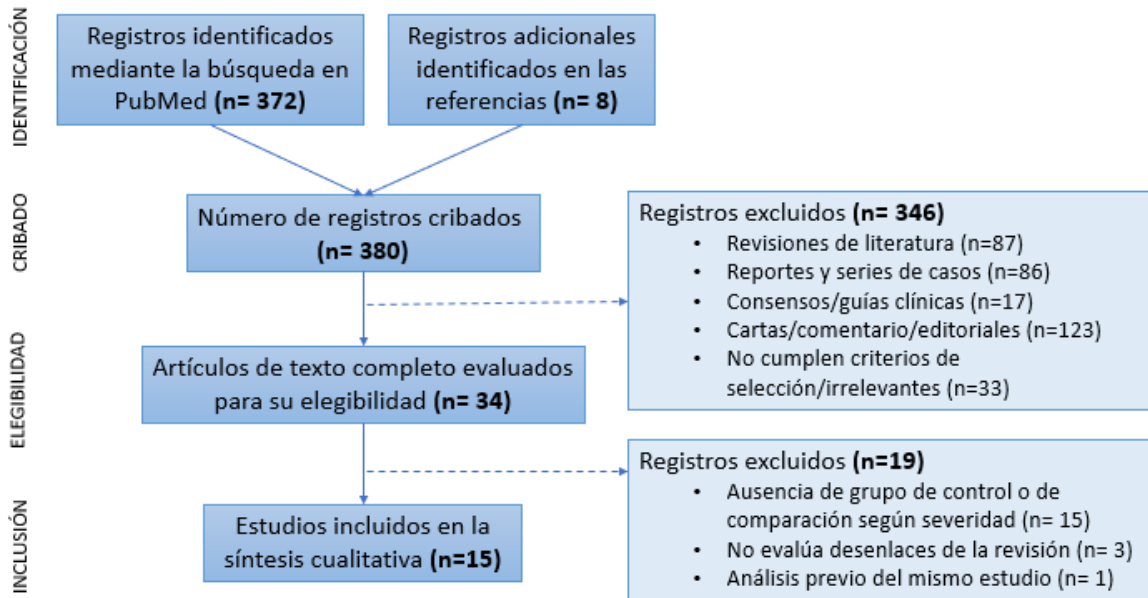
Además, la búsqueda se filtró por idiomas español e inglés y por artículos completos de acceso libre.



**Figura 1.** Diagrama de Venn que ilustra los términos y operadores booleanos utilizados para generar la ecuación de búsqueda.

### Selección de los estudios

Para iniciar, se llevó a cabo un cribado de los artículos encontrados en PubMed por medio de títulos y resúmenes, para excluir aquellos estudios que no cumplieran los criterios de selección (tabla 1). Luego, se revisó el texto completo del resto de los artículos en los que había incertidumbre para evaluar si eran elegibles. Además, se identificaron otros estudios en las referencias de los artículos más importantes para evaluar si cumplían los criterios de selección. Se excluyeron revisiones de literatura, reportes y series de casos, consensos y guías de manejo, cartas al editor, comentarios, editoriales y estudios que no tenían grupo de comparación según la severidad. En la figura 2 se muestra el diagrama de flujo PRISMA que detalla este proceso.



**Figura 2.** Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión, basado en la guía PRISMA.

## RESULTADOS

En total, 12 de los estudios incluidos (tabla 2) reportaron un análisis de las alteraciones de laboratorios de coagulación de interés (dímero D, PT, aPTT, fibrinógeno y conteo plaquetario). Por otro lado, sólo 4 estudios (tabla 3) reportaron las complicaciones trombóticas (TVP, TEP, CID, IAM/SCA y ACVi). En todos ellos, se hacía una comparación de estos desenlaces de acuerdo con la severidad de la enfermedad.

### Dímero D

El valor del dímero D al ingreso se reportó en 12 de los estudios incluidos y en todos ellos se encontró que su valor estaba más elevado en los pacientes con enfermedad severa vs. no severa. La significancia estadística fue evaluada en todos, excepto en un estudio.

### Tiempo de protrombina

10 estudios en total evaluaron el PT. En 5 de ellos se encontró que había una prolongación de este parámetro en los pacientes con enfermedad severa vs. no severa, lo cual fue estadísticamente significativo.

### **Tiempo de tromboplastina parcial activado**

Se extrapolaron los datos de 8 estudios que evaluaron el aPTT. Sin embargo, en ninguno de estos estudios las diferencias entre el aPTT de los pacientes con enfermedad severa vs. no severa fueron estadísticamente significativas.

### **Fibrinógeno**

Sólo 6 de los estudios reportaban los valores de fibrinógeno. De estos, Di Micco et al y Fogarti et al encontraron que los niveles eran más altos en pacientes con enfermedad severa vs. no severa, con significancia estadística. Los otros cuatro estudios también mostraban un aumento del fibrinógeno, sin embargo no era estadísticamente significativo y en uno no se reportaba la significancia estadística.

### **Conteo plaquetario**

Se extrapolaron los datos de 8 estudios que evaluaron el conteo plaquetario. Se observa que, aunque este conteo se evidenció más disminuido en pacientes con enfermedad severa vs. no severa en algunos estudios, ninguno de los estudios reportó valores promedio por debajo de 100,000 plaquetas.

### **Coagulación intravascular diseminada**

La coagulación intravascular diseminada sólo fue reportada en dos estudios (Lodigiani et al y Tang et al). Sin embargo, en solo uno de ellos (Tang et al) comparan este desenlace según la severidad de la enfermedad. En este estudio encontraron que el diagnóstico de DIC estuvo presente en 71.6% de los pacientes que fallecieron. Sin embargo, solo estuvo presente en 0.6% de los pacientes que sobrevivieron.

### **Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar**

La TVP y el TEP fueron reportados en dos de los estudios (Lodigiani et al y Artifoni et al). Se observó en ambos que la frecuencia de estos desenlaces es más alta en los pacientes con enfermedad severa. Además, se observó una alta frecuencia de ambos eventos a pesar de recibir trombopprofilaxis farmacológica.

## **Eventos trombóticos arteriales (SCA/IAM, ACVi)**

Solo dos estudios evalúan este desenlace. Hay poca evidencia acerca de las complicaciones trombóticas arteriales sistémicas (como IAM/SCA, ACVi) en pacientes con COVID-19). Sin embargo, las rupturas de placas ateroscleróticas y la trombosis arterial no parecen ser frecuentes.

## **ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA**

Al analizar estos estudios se observa que la calidad de la evidencia es baja e insuficiente. Primero, porque el tamaño de la muestra de los estudios es pequeño y la mayoría fueron realizados en un solo centro hospitalario. Además, el diseño de los estudios fue de cohorte retrospectiva en su mayoría, algunos de cohorte prospectiva y ninguno era un ensayo clínico, lo cual limita el análisis de causalidad.

Segundo, estos estudios en su mayoría fueron realizados en China y los restantes en países europeos, pero ninguno fue realizado en América o realiza un análisis de estas variables en población latinoamericana. Por lo cual, se puede decir que estos datos pueden ser diferentes en nuestro continente o específicamente, en la población colombiana. Lo anterior es importante porque se ha demostrado que la raza y la etnia tienen un gran efecto en el riesgo trombótico de los pacientes, por lo cual la tromboprolifaxis farmacológica en estos países también se realiza de manera distinta (9).

Por último, hay poca información acerca de las comorbilidades de los pacientes que tuvieron eventos trombóticos y los estudios no controlan sus análisis estadísticos por estas variables. Por ejemplo, en el estudio de Cantador et al (20), la mayoría de los pacientes tenían que desarrollaron eventos trombóticos arteriales tenían comorbilidades cardiovasculares que podrían ser un factor de confusión en el análisis.

Características de los estudios	Estudio (País)	Tang et al (10) (China)	Di Micco et al (11) (Italia)	Fogarty et al (12) (Irlanda)	Yang et al (13) (China)	Fu et al (14) (China)	Wu et al (15) (China)
	Fecha	2020/ Febrero	2020/ Mayo	2020/ Abril	2020/ Junio	2020/ Febrero	2020/Marzo
	Diseño del estudio (número participantes)	Cohorte retrospectiva (n=183)	Cohorte prospectiva (n=67)	Cohorte retrospectiva (n=83)	Cohorte retrospectiva (n=93)	Cohorte retrospectiva (n= 75)	Cohorte retrospectiva (n= 201)
<b>Dímero D</b>	Rango de referencia	<0.50 ug/ml	No reportado	< 500 ng/ml	No reportado	< 550 ug/l	0-1.5 µg/mL
	Enfermedad severa	2.12 (0.77-5.27)	633(484-2324)	1003 (536.5-1782)	16.6 ± 23.1	315 (70-1220)	1.16 (0.46 to 5.37)
	Enfermedad no severa	0.61 (0.35-1.29)	500(281.75-740.50)	804 (513-1290)	0.54 ± 0.42	190 (70-1180)	0.52 (0.33 to 0.93)
	Valor p	<.001	0.075	0.018	<0.01	0.001	<.001
<b>PT (segundos)</b>	Rango de referencia	11.5-14.5	No reportado	9.9 - 13.1	No reportado	No reportado	10.5-13.5
	Enfermedad severa	15.5 (14.4-16.3)	1,17(1,10-1,27)	12.9 (12.2-14.5)			11.70 (11.10 to 12.45)
	Enfermedad no severa	13.6 (13.0-14.3)	1,15(1,10-1,22)	12.6 /11.7-14.5)			10.60 (10.10 to 11.50)
	Valor p	<.001	0,56	0.11			<.001
<b>aPTT (segundos)</b>	Rango de referencia	29.0-42.0	No reportado	24 - 36	No reportado	No reportado	21-37
	Enfermedad severa	44.8 (40.2-51.0)	0,92 (0,81-1,12)	30.4 (28.3 - 32.2)			26.00 (22.55 to 35.00)
	Enfermedad no severa	41.2 (36.9-44.0)	0,89(0,80-1,04)	31.3 (29.3 - 33.1)			29.75 (25.55 to 32.85)
	Valor p	0.096	0,14	0.52			0.13
<b>Fibrinógeno (g/dl)</b>	Rango de referencia	4.51 (3.65-5.09)	No reportado	1.9-3.5	No reportado	2.0 - 4.0	No reportado
	Enfermedad severa	5.16 (3.74-5.69)	747(600.0-834.0)	5.6 (4.4-6.6)	3.2 ± 1.4	1.57 ± 0.39	
	Enfermedad no severa	4.51 (3.65-5.09)	567(472.5-644.50)	4.5 (3.7-6.2)	3.8 ± 1.2	0.94 ± 0.12	
	Valor p	0.149	0.0003	0.045	0.179	0.010	
<b>Conteo plaquetario (×10<sup>9</sup>/L)</b>	Rango de referencia	No reportado	No reportado	140-450	No reportado	No reportado	125-350
	Enfermedad severa		320(210-595)	196 (153-289)	436.5 ± 329.2		187.00 (124.50 to 252.50)
	Enfermedad no severa		346(191-605)	201 (161-251)	176.7 ± 84.2		178.00 (140.00 to 239.50)
	Valor p		0,32	0.47	< 0.01		0,73

**Tabla 2.** Alteraciones de laboratorios de coagulación en pacientes con infección por SARS-CoV-2 comparado por severidad de la enfermedad.



Características de los estudios	Estudio (País)	Han et al (8) (China)	Tang et al (R) (16) (China)	Wang et al (17) (China)	Huang et al (18) (China)	Zhou et al (19) (China)	Wang et al (20) (China) LINK
	Fecha	2020/Febrero	2020/Marzo	2020	2020/ Enero	2020/ Marzo	2020/Febrero
	Diseño del estudio (número participantes)	Cohorte prospectiva (n= 94)	Cohorte retrospectiva (n= 499)	Estudio descriptivo (n = 107)	Cohorte retrospectiva (n=41)	Cohorte retrospectiva (n=191)	Cohorte retrospectiva (n=128)
<b>Dímero D</b>	Rango de referencia	No reportado	<0.5 ug/ml	<500 mg/dl	No reportado	No reportado	< 500 mg/l
	Enfermedad severa	2.14 ± 2.88	4.70 (1.42 - 21.00)	439 (202-1991)	2.4 (0.6–14.4)	5.2 (1.5–21.1)	414 (191-1324)
	Enfermedad no severa	20.04 ± 32.39	1.47 (0.78 - 4.16)	191 (108-327)	0.5 (0.3–0.8)	0.6 (0.3–1.0)	166 (101-285)
	Valor p	No reportado	<.001	0.003	0.0042	<0.0001	<.001
<b>PT (segundos)</b>	Rango de referencia	No reportado	11.5 - 14.5	9.4 - 12.5	No reportado	No reportado	9.4-12.5
	Enfermedad severa	12.80 ± 0.87	16.5 ± 8.4	12.6 (11.9 - 13.5)	12.2 (11.2–13.4)	12.1 (11.2–13.7)	13.2 (12.3-14.5)
	Enfermedad no severa	12.20 ± 0.88	231 ± 99	12.9 (12.0 - 13.5)	10.7 (9.8–12.1)	11.4 (10.4–12.6)	12.9 (12.3-13.4)
	Valor p	>0,05	<.001	0.813	0.012	0.0004	0.37
<b>aPTT (segundos)</b>	Rango de referencia	No reportado	No reportado	25.1 - 36.5	No reportado	No reportado	25.1-36.5
	Enfermedad severa	29.41 ± 1.68		32.7 (27.5 - 37.0)	26.2 (22.5–33.9)		30.4 (28.0-33.5)
	Enfermedad no severa	28.56 ± 2.66		31.7 (29.5 - 33.5)	27.7 (24.8–34.1)		31.7 (29.6-33.5)
	Valor p	>0,05		0.813	0.57		0.09
<b>Fibrinógeno</b>	Rango de referencia	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
	Enfermedad severa	5.59 ± 2.26b					
	Enfermedad no severa	5.10 ± 1.16					
	Valor p	No reportado					
<b>Conteo plaquetario</b>	Rango de referencia	No reportado	125 - 350	125 - 350	No reportado	No reportado	125-350
	Enfermedad severa		178 ± 92	122 (83 - 178)	196.0 (165.0–263.0)		142 (119-202)
	Enfermedad no severa		231 ± 99	178 (139 - 207)	149.0 (131.0–263.0)		165 (125-188)
	Valor p		<.001	0.006	0.45		0.78

**Tabla 2 (continuación).** Alteraciones de laboratorios de coagulación en pacientes con infección por SARS-CoV-2 comparado por severidad de la enfermedad.

Características de los estudios	Estudio (País)	Lodigiani et al (21) (Italia)	Cantador et al (22) (España)	Artifoni et al (23) (Francia)	Tang et al (16) (China)
	Fecha	2020/Febrero	2020/Junio	2020/Mayo	2020/ Febrero
	Diseño del estudio (número participantes)	Cohorte retrospectiva (n=388)	Cohorte retrospectiva (n=1419)	Cohorte retrospectiva (n=71)	Cohorte retrospectiva (n=183)
Coagulación intravascular diseminada	Criterio diagnóstico	Puntaje ISTH $\geq 5$	No reportado	No reportado	Puntaje ISTH $\geq 5$
	Enfermedad severa	2.1%			71.4%
	Enfermedad no severa				0.6%
Trombosis venosa profunda	Enfermedad severa	8.3% (4/48)	No reportado	14/21 UCI	No reportado
	Enfermedad no severa	3.8% (12/314)		1/50 no UCI	
Tromboembolia pulmonar	Enfermedad severa	4,2% (2/48)	No reportado	1 (fallecido)	No reportado
	Enfermedad no severa	2,5% (8/314)		6 (sobreviviente)	
Trombosis relacionada al catéter	Enfermedad severa	2.1% (1/48)	No reportado	No reportado	No reportado
	Enfermedad no severa	0% (0/314)			
SCA/IAM	Enfermedad severa	2.1% (1/48)	(1/1419)	No reportado	No reportado
	Enfermedad no severa	1,0% (3/314)	(2/1419)		
ACV isquémico o AIT	Enfermedad severa	6.3% (3/48)	(6/1419)	No reportado	No reportado
	Enfermedad no severa	1,9% (6/314)	(2/1419)		
Trombopprofilaxis o anticoagulación	Porcentaje o frecuencia de pacientes con trombopprofilaxis o anticoagulación	100% de los pacientes de UCI. 75% de los pacientes de hospitalización general.	10/14 pacientes con eventos trombóticos. (4/14 pacientes recibían antiagregación desde antes de la hospitalización).	100% de los pacientes que desarrollaron TEP; 99% tenía de los que no desarrollaron TEP.	No reportado

**Tabla 3.** Complicaciones trombóticas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 comparado por severidad de la enfermedad

## CONCLUSIONES

- El marcador más prominente de coagulación es la elevación del dímero D, que potencialmente representa un indicador pronóstico para ingreso a UCI, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, SDRA y mortalidad de la infección por SARS-CoV-2.
- Los pacientes con infección por COVID-19 que no sobreviven parecen tener una alta frecuencia de diagnóstico de DIC, sin embargo, la evidencia es insuficiente.
- Los pacientes con estancia en UCI, requerimiento de ventilación mecánica o SDRA, parecen tener mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos venosos.
- Hay poca evidencia acerca de las complicaciones trombóticas arteriales sistémicas (como IAM/SCA, ACVi) en pacientes con COVID-19). Sin embargo, las rupturas de placas ateroscleróticas y la trombosis arterial no parecen ser frecuentes.

## RECOMENDACIONES

- Se debería incluir dentro del protocolo de manejo de todos los pacientes con COVID-19 la medición seriada de parámetros de laboratorio de coagulación desde su ingreso, principalmente dímero D y tiempos de coagulación. Lo anterior, con el fin de hacer un adecuado seguimiento de la evolución clínica y su pronóstico.
- Se recomienda hacer un monitoreo estricto de eventos trombóticos venosos en pacientes con COVID-19, en especial, de los pacientes con estancia en UCI, requerimiento de ventilación mecánica o SDRA.
- Teniendo en cuenta que hay poca evidencia de ocurrencia de eventos trombóticos arteriales en pacientes con COVID-19, no se recomienda el uso de antiagregantes como profilaxis si no hay otra indicación médica.
- Se recomienda garantizar trombopprofilaxis farmacológica a los pacientes de acuerdo con las recomendaciones de guías internacionales, dado que la

evidencia acerca de la dosis o esquema que debería ser usada es insuficiente.

- Se recomienda realizar estudios en población latinoamericana y colombiana para evaluar las complicaciones tromboticas en nuestra población, y así tomar medidas más efectivas en cuanto a su prevención.

## REFERENCIAS

1. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2020/02/16. marzo de 2020;25(3):278-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052514>
2. Organización Mundial de la Salud. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. 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*. julio de 2020;191:145-7.
4. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. abril de 2020;
5. Al-ani F, Chehade S, Lazo-langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection . A scoping review. *Thromb Res*. 2020;192:152-60.
6. Benger M, Williams O, Siddiqui J, Sztrihla L. Intracerebral haemorrhage and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. *Brain Behav Immun*. junio de 2020;
7. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. junio de 2020;135(23):2033-40.
8. 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;58(7):1116-20.
9. Liao S, Woulfe T, Hyder S, Merriman E, Simpson D, Chunilal S. Incidence of venous thromboembolism in different ethnic groups: a regional direct comparison study. *J Thromb Haemost*. febrero de 2014;12(2):214-9.
10. 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*. abril de 2020;18(4):844-7.
11. Di Micco P, Russo V, Carannante N, Imperato M, Rodolfi S, Cardillo G, et al.

Clotting Factors in COVID-19: Epidemiological Association and Prognostic Values in Different Clinical Presentations in an Italian Cohort. *J Clin Med.* mayo de 2020;9(5).

12. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* junio de 2020;189(6):1044-9.
13. Yang A-P, Li H-M, Tao W-Q, Yang X-J, Wang M, Yang W-J, et al. Infection with SARS-CoV-2 causes abnormal laboratory results of multiple organs in patients. *Aging (Albany NY).* junio de 2020;12.
14. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res.* agosto de 2020;192:3-8.
15. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;1-10.
16. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;(March):1094-9.
17. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care.* 2020;24(1):1-9.
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
19. 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 [Internet].* 2020;395(10229):1054-62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
20. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA [Internet].* 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
21. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* julio de 2020;191:9-14.
22. Cantador E, Núñez A, Sobrino P, Espejo V, Fabia L, Vela L, et al. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* junio de 2020;1-5.
23. 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. julio de 2020;50(1):211-6.

## **ANEXO 1**

### **Ecuación de búsqueda**

((((((((((((COVID-19) OR (2019 novel coronavirus disease)) OR (COVID19)) OR (COVID-19 pandemic)) OR (SARS-CoV-2 infection)) OR (COVID-19 virus disease)) OR (2019 novel coronavirus infection)) OR (2019-nCoV infection)) OR (coronavirus disease 2019)) OR (coronavirus disease-19)) OR (2019-nCoV disease)) OR (COVID-19 virus infection)) AND (((((((((Thrombosis) OR (“Coronary Thrombosis”)) OR (“Venous Thrombosis”)) OR (“Disseminated Intravascular Coagulation”)) OR (Hemostasis)) OR (“Venous Thromboembolism”)) OR (“Pulmonary Embolism”)) OR (“Deep Vein Thrombosis”)) OR (“Blood Coagulation Disorder”))