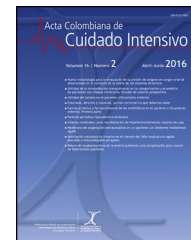




Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



REVISIÓN

Trombosis y COVID-19: revisión de alcance

María Trinidad Baselga^{a,b}, María Luisa Fernández^{a,b}, Antonio Marín^{a,b},
Carmen Fernández-Capitán^b, Alicia Lorenzo^b, Gonzalo Martínez-Alés^{c,*}
y Manuel Quintana-Díaz^{a,b}

^a Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Escuela de Salud Pública Mailman, Universidad de Columbia, Nueva York, Estados Unidos de América

Recibido el 20 de junio de 2020; aceptado el 5 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Trombosis;
Coagulación

Resumen La enfermedad por coronavirus COVID-19 ha generado la mayor crisis de salud pública de la era moderna. Se considera que el estado protrombótico inducido por la infección tiene una relación directa y de importancia sustancial con el daño agudo en el pulmón y con las complicaciones de la infección, incluida la muerte. Esta revisión de alcance (*scoping review*) resume y evalúa críticamente la evidencia sobre la relación entre la trombosis y la COVID-19, y se basa en una búsqueda bibliográfica sistemática de todos los artículos publicados hasta el 5 de mayo de 2020 e incluidos en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane y Clinicaltrials.gov. Hemos incluido 26 artículos en la revisión, y hemos evaluado su calidad empleando la guía STROBE. Los principales síntomas que presentan los pacientes diagnosticados con COVID-19 son disnea, fiebre, tos, diarrea y vómitos. A nivel analítico destaca, en esta enfermedad, un aumento de dímero-D, fibrinógeno, tiempo de protrombina y linfopenia. En cuanto a las pruebas radiológicas, las técnicas más usadas para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y otros fenómenos trombóticos fueron la ecografía y la tomografía computarizada. Como conclusión, en la actualidad existe escasa evidencia científica con respecto a la COVID-19 y sus complicaciones trombóticas. Esta revisión resume este cuerpo de evidencia, evalúa su calidad, y ofrece conclusiones que orientan los siguientes pasos a dar en este área de investigación de enorme relevancia y crecimiento exponencial.

© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gm2794@cumc.columbia.edu (G. Martínez-Alés).

<https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.09.002>

0122-7262/© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Thrombosis;
Coagulation

Thrombosis and COVID-19: a scoping review

Abstract Coronavirus disease-19 (COVID-19) has triggered the worst public health crisis of modern times. The prothrombotic state induced by the infection is considered directly and substantially related to acute lung damage and other medical complications, including death. This scoping review summarises and critically assesses the existing evidence on the association between thrombosis and COVID-19, and is based on a systematic literature search of all articles published up to May 5th, 2020, included in the following databases: PubMed, Scopus, Cochrane, and Clinicaltrials.gov. A total of 26 articles were included, and their quality evaluated using STROBE guidelines. The main symptoms presented by patients that had been diagnosed with COVID-19 are dyspnoea, fever, cough, diarrhoea, and vomiting. In the laboratory findings, it is characteristic to observe an increase in D-dimer, fibrinogen, prothrombin time, and lymphopenia. Ultrasound and computed axial tomography were the radiological techniques most used for diagnosing pulmonary thromboembolism, deep vein thrombosis, and other thrombotic phenomena. In conclusion, there is still limited scientific evidence on COVID-19 and its thrombotic complications. This review summarises the body of evidence, assesses its quality, and offers conclusions that should help in the next steps in this highly relevant and expanding research area.

© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La pandemia de la enfermedad por coronavirus COVID-19, declarada el 11 febrero por la Organización Mundial de la Salud, ha generado una urgencia de salud pública mundial sin precedentes¹. Hasta el 7 de junio de 2020 se registraron a nivel mundial cerca de 400.000 muertes (27.000 en torno a España hasta el 6 de junio) por COVID-19².

En el manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2 no existe aún consenso sobre el tratamiento de elección: los regímenes terapéuticos han ido evolucionando conforme aumentaba el limitado conocimiento de la enfermedad con base en estudios de calidad heterogénea. En general, estos regímenes combinaban tratamientos etiológicos (antivirales), cobertura antibiótica, soporte respiratorio, inmunomoduladores como los corticoides (en este momento, la dexametasona es el único tratamiento con impacto claro sobre la mortalidad)³, o fármacos biológicos como anakinra o tocilizumab y diferentes métodos de tromboprofilaxis^{4,5}.

Las alteraciones en la coagulación han ido ganando preponderancia dentro de los modelos fisiopatológicos más aceptados sobre la infección por SARS-CoV-2, y actualmente se considera que el estado protrombótico inducido por la infección tiene una relación directa y de importancia sustancial con el daño agudo en el pulmón y con las complicaciones de la infección, incluida la muerte⁶. En autopsias realizadas a pacientes con diagnóstico de COVID-19 se han detectado complicaciones trombóticas como trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar⁷. Sin embargo, existe aún un profundo desconocimiento en relación con el papel de la trombosis en las manifestaciones clínicas, patogenia y complicaciones y evolución de la enfermedad en la infección por SARS-CoV-2^{5,8,9}. Dadas las alteraciones severas de la coagulación se han propuesto diferentes rangos de profilaxis antitrombótica, incluso dosis anticoagulantes completas

de manera empírica, sin que se haya realizado un estudio que demuestre el beneficio de las diferentes dosis. Esto ha llevado a una gran variabilidad en el manejo por parte de los profesionales sanitarios sin haberse evaluado aún la eficacia^{10,11}.

El objetivo fundamental de esta *scope review* es revisar toda la literatura publicada acerca del papel de la trombosis en la infección por SARS-CoV-2, sus manifestaciones clínicas y sus complicaciones. Identificaremos toda la evidencia que existe sobre la relación entre trombosis y COVID-19, evaluaremos la calidad de la información publicada, y ofreceremos conclusiones en forma de resumen crítico de la evidencia y recomendaciones para la realización de futuros estudios.

Material y métodos

Para esta *scope review*, seguimos el marco conceptual establecido por Arksey y O'Malley, ampliamente aceptado en la literatura. Esta aproximación metodológica se basa en cinco puntos y se emplea como marco de referencia metodológico para realizar una *scope review* de forma correcta¹².

Identificación de la pregunta de investigación

¿Qué se conoce sobre la clínica trombótica causada por el SARS-CoV-2? ¿Existen síntomas similares entre los pacientes? ¿Existen hallazgos analíticos comunes en los pacientes con COVID-19? ¿Qué pruebas radiológicas han sido empleadas para el diagnóstico de las complicaciones trombóticas? ¿Cuál es la calidad de la evidencia publicada?

Identificación de estudios relevantes

Realizamos una búsqueda sistemática de artículos científicos publicados a partir del 1 de diciembre de 2019, utilizando una combinación de los términos «COVID-19», «SARS-CoV-2», «*thrombosis*», «*ultrasonography*», «SCAN», «CTPA» y «*coagulopathy*» en los registros PubMed, Scopus, Cochrane y Clinicaltrials.gov, y la potenciamos buscando manualmente en la bibliografía de los artículos incluidos. En el material suplementario (Anexo 1) se muestran todas las combinaciones de palabras clave empleadas para la búsqueda. En el material suplementario (Anexo 2) se muestra un glosario de los términos médicos utilizados en este estudio.

Selección de estudios

Incluimos aquellos artículos que presentasen referencias a la infección y a las alteraciones clínicas, analíticas o radiológicas de la coagulación. Se excluyeron artículos no escritos en inglés o español. Establecimos como grupo de estudio a los adultos, permitiendo así la comparabilidad de los datos analíticos. Excluimos los estudios basados en mujeres embarazadas debido a la existencia de diferentes rangos analíticos. Esta revisión incluye publicaciones hasta el 5 de mayo de 2020.

Dos autores aplicaron los criterios de inclusión y exclusión de los artículos. Excluimos los artículos repetidos y, tras revisar inicialmente los títulos y resúmenes y, posteriormente, los textos completos, seleccionamos aquellos que trataban específicamente las manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas de la trombosis en pacientes con COVID-19. Evaluamos la calidad de los artículos incluidos siguiendo la escala STROBE por dos revisores, obteniéndose un índice kappa de 0,77.

Recopilación, resumen e informe de los resultados

Clasificamos los artículos en tres áreas: clínica de la COVID-19, las alteraciones en los parámetros analíticos causados por el SARS-CoV-2 y los hallazgos radiológicos de estos pacientes.

Registro de los datos

Se obtuvo de cada artículo el apellido del primer autor y su país de origen; la plataforma, revista y fecha de publicación; el tipo de artículo/estudio, tamaño muestral y las limitaciones descritas. Para comparar los hallazgos de laboratorio se extrajo de cada artículo el periodo de estudio y su población, así como los parámetros analíticos. En los artículos que profundizaron en la clínica y hallazgos radiológicos de la COVID-19 incluimos el porcentaje de las diferentes manifestaciones clínicas, las complicaciones trombóticas, así como los hallazgos por las dos técnicas de imagen más empleadas: la tomografía computarizada y la ecografía.

Resultados

Características de los artículos

Tras la búsqueda inicial, encontramos 1.450 referencias; tras descartar publicaciones repetidas, el número quedó reducido a 570, que disminuyó a 128 artículos centrados en la relación entre COVID-19 y trombosis. Tras la lectura completa, seleccionamos 101 artículos por desarrollar explícitamente la relación entre COVID-19 y trombosis en su discusión o resultados.

Finalmente, y tras una segunda lectura, se incluyeron un total de 26 artículos en esta revisión, por tratar específicamente las manifestaciones clínicas, radiológicas y analíticas de la trombosis en pacientes con COVID-19. Cabe destacar que el 57,6% de los artículos provienen de China y que de los 26 artículos, 17 son estudios observacionales. La [figura 1](#) resume el flujo de inclusión de los artículos. El total de artículos incluidos con sus características se presentan en la [tabla 1](#).

Los ensayos de Clinicaltrials.gov seleccionados (262) no pudieron ser incluidos al no estar publicados los resultados para la fecha final de búsqueda bibliográfica, centrados la mayoría en la tromboprofilaxis de la enfermedad.

Evaluamos la calidad de los artículos incluidos (26) siguiendo la escala STROBE por dos revisores (material suplementario, Anexo 3) Observamos elevada concordancia entre ambos revisores con un kappa = 0,77. Solo tres artículos describieron las medidas adoptadas para afrontar potenciales fuentes de sesgo, únicamente seis artículos explicaron cómo se determinó el tamaño muestral y tres discutieron la posibilidad de generalizar los resultados.

Los estudios incluidos en esta revisión no presentaron un tamaño muestral homogéneo, oscilando desde 1.099 pacientes en el realizado por Guan et al.¹³, hasta 41 pacientes por Huang et al.¹⁴, lo que dificulta su comparabilidad.

A su vez, los estudios incluidos en esta revisión presentaron grupos de comparación diferentes. Cui et al. compararon clínica y analíticamente pacientes que desarrollaron trombosis venosa profunda (TVP) frente a los que no¹⁵; Tang et al. dividieron su muestra en supervivientes¹⁶. Zhang et al., por su parte, establecieron diferencias en la mortalidad en función del valor del dímero-D (DD)¹⁷. Huang et al. compararon pacientes ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) frente a ingresados en otras plantas¹⁴. Han et al. compararon los diagnosticados de COVID-19 frente a controles sanos¹⁸, al igual que Spiezia et al.¹⁹. Respecto a este punto cabe mencionar que la participación voluntaria en estudios se asocia a sujetos con un mayor interés científico y médico, que tienden a cuidar más su salud y, por lo tanto, no ser representativos de la población general²⁰.

Características de los parámetros de coagulación

Con relación a los parámetros analíticos, todos los artículos presentaron conclusiones similares, que se reflejan en la [tabla 2](#).

La primera serie descrita por Guan et al. sobre pacientes ingresados en la UCI por COVID-19 presentaba altos niveles de DD en el 46,4% de los casos¹³. Otro estudio llevado

Tabla 1 Características de los artículos/estudios incluidos en la *scope review*, del 1 de enero al 5 de mayo de 2020 (n = 26)

Primer autor	Plataforma de publicación	Revista	País de origen primer autor	Fecha de publicación	Tipo de artículo/estudio	Tamaño muestral (n)	Limitaciones descritas
Huang et al.	Revista	<i>The Lancet</i>	China	24/01/2020	Cohortes	41	Técnica de selección de pacientes. Tamaño muestral. No se incluyeron cinética de carga viral ni título de anticuerpos. Vías de transmisión seleccionadas pueden llevar a no tener casos en niños.
Chen et al.	Revista	<i>The Lancet</i>	China	29/01/2020	Cohortes	99	Unicéntrico. Tamaño muestral. Infradiagnosticado.
Tang et al.	Revista	<i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i>	China	18/02/2020	Cohortes	183	Unicéntrico. Tamaño muestral. Algunos pacientes continuaban en el hospital.
Zhang et al.	Revista	<i>Allergy</i>	China	19/02/2020	Cohortes	140	Unicéntrico. Tamaño muestral.
Yang et al.	Revista	<i>The Lancet</i>	China	21/02/2020	Cohortes	52	Unicéntrico. Tamaño muestral. Datos ausentes de variables UCI. Retrospectivo.
Guan et al.	Revista	<i>The New England Journal of Medicine</i>	China	28/02/2020	Cohortes	1.099	Documentación incompleta. Periodo de incubación. Algunos pacientes continuaban en el hospital. Pérdida de pacientes asintomáticos/leves. Falta de medios en algunos hospitales. Datos obtenidos no sistemáticamente.
Zhou et al.	Revista	<i>The Lancet</i>	China	09/03/2020	Cohortes	191	Datos retrospectivos. Limitación en el seguimiento de negativización de virus por tiempos de recogida. Se excluyeron pacientes que seguían en hospital (con mayor gravedad inicial), infradiagnóstico de mortalidad. Tamaño muestral.
Han et al.	Revista	<i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>	China	16/03/2020	C y C	134	Unicéntrico.
Cui et al.	Revista	<i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i>	China	04/04/2020	Cohortes	81	Unicéntrico. Tamaño muestral. Algunos pacientes continuaban en el hospital.
Wang et al.	Revista	<i>The Lancet Haematology</i>	China	09/04/2020	Comentario	NA	No descritas.
Klok et al.	Revista	<i>Thrombosis Research</i>	Holanda	10/04/2020	Cohortes	184	Mayoría de los pacientes continuaban en el hospital. Sesgo de selección por pacientes en UCI.
Marongiu et al.	Revista	<i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i>	Italia	15/04/2020	Carta al editor	NA	No descritas.

Tabla 1 (continuación)

Primer autor	Plataforma de publicación	Revista	País de origen primer autor	Fecha de publicación	Tipo de artículo/estudio	Tamaño muestral (n)	Limitaciones descritas
Priollet et al.	Revista	<i>Journal de Medicine Vasculaire</i>	Francia	17/04/2020	Editorial	NA	No descritas.
Kollias et al.	Revista	<i>British Journal of Haematology</i>	Grecia	18/04/2020	Comentario	NA	No descritas.
Zhang et al.	Revista	<i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i>	China	19/04/2020	Cohortes	343	Unicéntrico. Retrospectivo. Diferencias en tamaño muestral. No se calcularon HR ajustados. Ausencia de análisis multivariante.
Deng et al.	Revista	<i>Chinese Medical Journal</i>	China	20/04/2020	Cohortes	225	Diferencias entre grupos.
Song et al.	Revista	<i>Military Medical Research</i>	China	20/04/2020	Consenso	NA	No descritas.
Spiezia et al.	Revista	<i>Thrombosis and Haemostasis</i>	Italia	21/04/2020	C y C	66	Tamaño muestral. Imposibilidad para medir algunos parámetros. Unicéntrico.
Whyte et al.	Revista	<i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i>	Reino Unido	23/04/2020	Revisión	NA	No descritas.
Zotzmann et al.	Revista	<i>Intensive Care Medicine</i>	Alemania	23/04/2020	Carta al editor	NA	No descritas.
Lodigiani et al.	Revista	<i>Thrombosis Research</i>	Italia	23/04/2020	Cohortes	388	Unicéntrico. Retrospectivo. Sesgo de selección. No se realizaron autopsias de forma rutinaria a pacientes para confirmar enfermedad trombótica.
Connors et al.	Revista	<i>Blood</i>	Estados Unidos	27/04/2020	Consenso	NA	No descritas.
Tang et al.	Revista	<i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i>	China	27/04/2020	Cohortes	449	Unicéntrico. Sesgo de selección de pacientes. No representativo de mortalidad y gravedad por medios iniciales sanitarios escasos. Factores de confusión, como otras terapias, no se consideraron.
Xing et al.	Revista	<i>Critical Care</i>	China	28/04/2020	Cohortes	NA	No descritas.
Cattaneo et al.	Revista	<i>Thrombosis and Haemostasis</i>	Italia	29/04/2020	Carta al editor	NA	No descritas.
Helms et al.	Revista	<i>Intensive Care Medicine</i>	Francia	04/05/2020	Cohortes	150	Sesgo de selección por pacientes intubados. Sin método estandarizado de medición de eventos trombóticos.

C y C: casos y controles; HR: *hazard ratio*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; NA: no aplicable.

Tabla 2 Características analíticas de pacientes con COVID-19

Primer autor	Región	Periodo de estudio	Tamaño Muestral (n)	Población de estudio	Parámetros analíticos	Resultados
Guan et al.	China	11/12/2019-29/01/2020	1.099	HG	No. plaquetas ($\times 10^9/L$). Rango de normalidad: DD < 0,5 mg/L	No. plaquetas medio 168.000 IC (132.000-207.000). DD \geq 0,5 mg/L el 46,4%.
Cui et al.	China	30/01/2020-22/03/2020	81	UCI	No. linfocitos ($\times 10^9/L$) No. plaquetas ($\times 10^9/L$) TTPA (s) Rango de normalidad: DD < 0,5 mg/L	Pacientes que desarrollan TVP (n = 20) vs. los que no desarrollan TVP (n = 61). No. linfocitos ($0,8 \pm 0,4$ vs. $1,3 \pm 0,6$), p < 0,001. No. plaquetas ($246,6 \pm 110,6$ vs. $248,8 \pm 111,7$), p = 0,938. TTPA alargado ($39,9 \pm 6,4$ vs. $35,6 \pm 4,5$), p < 0,001. DD ($5,2 \pm 3,0$ vs. $0,8 \pm 0,12$), p < 0,001.
Spiezia et al.	Italia	07/03/2020-19/03/2020	66 (22 casos y 44 controles)	UCI	Fibrinógeno (mg/dL) DD (mg/L)	Fibrinógeno 517 ± 148 (casos) vs. 297 ± 78 (control), p < 0,0001 DD $5,343 \pm 2,099$ (casos) vs. 225 ± 158 (control), p < 0,0001
Tang et al.	China	01/01/2020-13/02/2020	183	HG	Rango de normalidad: TP 11,5-14,5 (s) DD < 0,5 $\mu\text{g/mL}$ Producto de degradación de fibrina (PDF) < 5 $\mu\text{g/mL}$	Comparan supervivientes (n = 162) vs. no supervivientes (n = 21) con una p < 0,001. TP 13,6 (13,0-14,3) vs. 15,5 (14,4-16,3). DD 0,61 (0,35-1,29) vs 2,12 (0,77-5,27). PDF 4,0 (4,0-4,9) vs. 7,6 (4,0-23,4)
Klok et al.	Holanda	07/03/2020-05/04/2020	184	UCI	Definición de coagulopatía como: TP > 3 s o TTPA > 5 s	HR 4,1, IC 95% (1,9-9,1)
Helms et al.	Francia	03/03/2020-31/03/2020	150	UCI	Rango de normalidad: DD < 0,5 mg/L Fibrinógeno 2-4 g/L Antígeno FvW 50-150%	La media de los valores fue: DD 2,27 (1,16-20,0) Fibrinógeno 6,99 (6,08-7,73) Antígeno FvW 455% (350-521)

Tabla 2 (continuación)

Primer autor	Región	Periodo de estudio	Tamaño Muestral (n)	Población de estudio	Parámetros analíticos	Resultados
Zhang et al.	China	12/01/2020-15/03/2020	343	HG	DD \leq 2 $\mu\text{g/mL}$ en la admisión, considerado como punto de corte para predecir la mortalidad	Pacientes con un DD $>$ 2 (67/343) presentaron una incidencia mayor de fallecimiento (12/67) que los que tienen un DD $<$ 2 (267/343), donde falleció uno (1/267). El DD es un marcador precoz de mortalidad ($p < 0,001$, HR 51,5, IC 95% 12,9-206,7)
Huang et al.	China	16/12/2019-02/01/2020	41	HG	Linfocitos ($\times 10^9/\text{L}$) Plaquetas ($\times 10^9/\text{L}$) TP (s) DD (mg/L)	Comparan los ingresados en UCI ($n = 13$) vs. los ingresados en otras plantas ($n = 28$): linfocitos 0,4 (0,2-0,8) vs. 1 (0,7-1,1), $p = 0,004$. Plaquetas 196 (165-263) vs. 149 (131-263), $p = 0,45$. TP 12,2 IC 95% (11,2-13,4) vs. 10,7 IC 95% (9,8-12,1); $p = 0,57$. DD 2,4 IC 95% (0,6-14,4) vs. 0,5 IC 95% (0,3-0,8), $p = 0,0042$.
Han et al.	China	31/01/2020-10/02/2020	134	HG	Antitrombina (%) TP (%) DD (ng/L) PDF (%) Fibrinógeno (g/L)	Compara diagnosticados de COVID-19 ($n = 94$) vs. controles sanos ($n = 40$): antitrombina baja 85% vs. 99%, $p < 0,001$. TP baja 81% vs. 97%; $p < 0,001$. DD 10,36 vs. 0,26, $p < 0,001$. PDF 33,83 vs. 1,55; $p < 0,001$. Fibrinógeno 5,02 vs. 2,90, $p < 0,001$

DD: dímero-D; FvW: Factor de von Willebrand; HG: hospitalización general; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo confianza; PDF: productos de degradación de la fibrina; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; TVP: trombosis venosa profunda; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

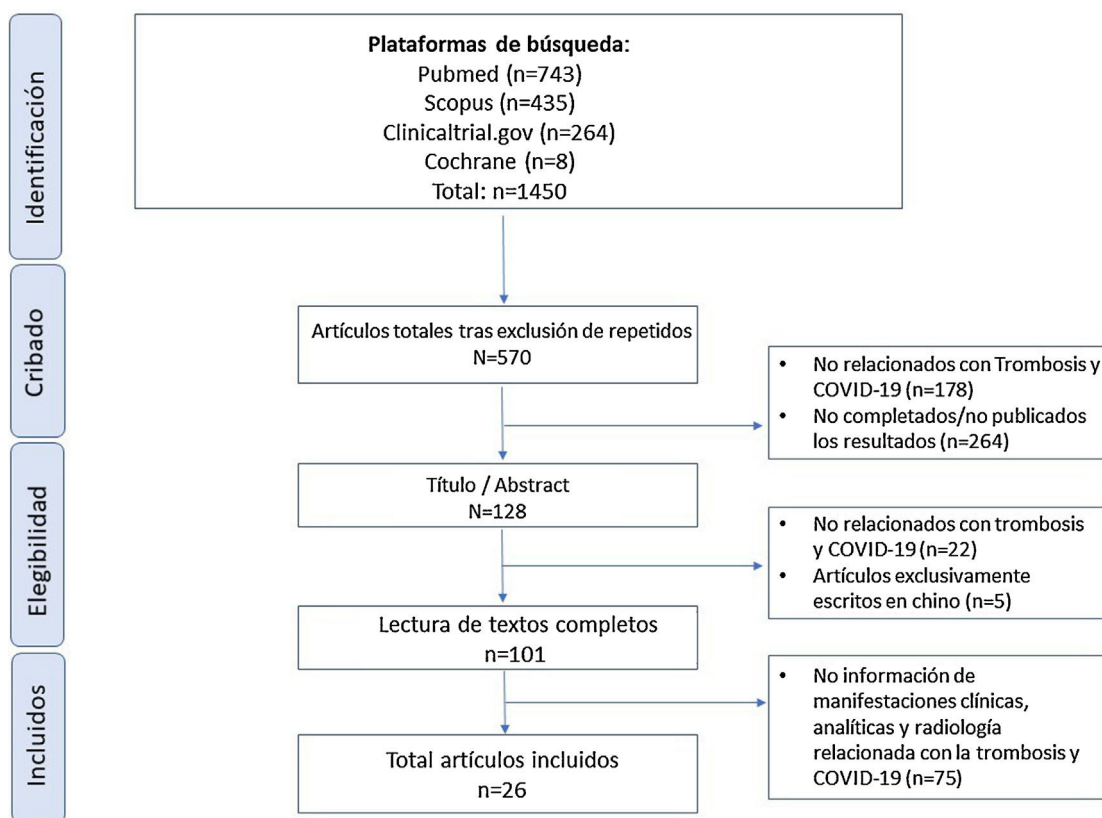


Figura 1 Diagrama de flujo de los estudios/artículos incluidos en la scope review.

a cabo también en China comparó los parámetros analíticos en ingresados en UCI (n = 13) frente a ingresados en otras plantas (n = 28). Los pacientes de la UCI presentaban una cifra inferior de linfocitos, y unos valores de DD significativamente superiores a los hospitalizados en otros servicios¹⁴.

Posteriormente, otro grupo de investigación comparó los valores analíticos de los pacientes diagnosticados con COVID-19 (n = 94) frente a controles sanos (n = 40). Se obtuvo que tanto la antitrombina como el tiempo de protrombina (TP) presentaban unos valores inferiores en los diagnosticados de COVID-19 frente a los controles. Sin embargo, los niveles de DD, producto de degradación de la fibrina (PDF) y fibrinógeno fueron superiores en este grupo²¹. En otro estudio realizado en el mismo país, se compararon los valores analíticos de los supervivientes (n = 162) frente a los no supervivientes (n = 21) por COVID-19, mostrando unos niveles de TP, dímero-D y PDF superiores en fallecidos¹⁶.

Un estudio comparativo de pacientes diagnosticados con COVID-19 ingresados en la UCI que desarrollaron TVP (n = 20) frente a los que no la desarrollaron (n = 61), mostró que los primeros presentaban un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) alargado, elevados valores de DD, así como linfopenia significativa¹⁵.

Estudios de otras regiones geográficas reafirmaron los resultados previos. En Francia, un estudio sobre pacientes ingresados en la UCI mostró cifras de DD, fibrinógeno y actividad del antígeno factor de von Willebrand (FvW) superiores al rango de normalidad¹¹. Una serie de casos y controles de pacientes de la UCI en Italia concluyó que el fibrinógeno y el

DD estaban elevados en los casos¹⁹. En Holanda, Klok et al. definieron, para los pacientes en UCI ingresados por COVID-19, la coagulopatía como un TP mayor a tres segundos o un TTPA mayor a cinco segundos, y que el desarrollo de coagulopatía se asociaba con un riesgo prospectivo cuatro veces mayor de muerte¹⁰.

Características clínicas y radiológicas de los pacientes con COVID-19

En cuanto a las manifestaciones clínicas y radiológicas asociadas a la coagulación, no todos los artículos seleccionados describieron dichas complicaciones, sus principales hallazgos se presentan en la tabla 3. Los primeros estudios publicados que describieron alteraciones analíticas en parámetros de la coagulación no registraron manifestaciones clínicas en relación a estos cambios, sino únicamente clínica respiratoria a causa de la neumonía y complicaciones gastrointestinales^{14,22}.

Tang et al. fueron los primeros en describir manifestaciones clínicas asociadas a estas alteraciones analíticas, sugiriendo por primera vez una relación entre la coagulación intravascular diseminada (CID) y la infección por SARS-CoV-2²³. De acuerdo con lo reportado por este grupo¹⁶, hasta tres de cada cuatro fallecidos cumplían criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* para CID. En otros artículos más recientes se registraron los parámetros analíticos, pero no se recogieron complicaciones ni sintomatología trombóticas^{13,17,18}. En artículos posteriores como el

Tabla 3 Características clínicas y radiológicas de pacientes con COVID-19

Primer autor	Población de estudio	Manifestaciones clínicas	Complicaciones trombóticas	Tomografía computarizada	Ecografía
Huang et al.	HG	Fiebre (98%), tos (76%), mialgias (44%), cefalea (8%), tos con expectoración (28%), hemoptisis (5%), diarrea (3%)	No descritas	Patrón en vidrio deslustrado y consolidaciones	No descritas
Chen et al.	HG	Fiebre (83%), tos (82%), disnea (31%), mialgias (11%), confusión (9%), cefalea (8%), odinofagia (5%), rinorrea (4%), diarrea (2%), náuseas y vómitos (1%)	No descritas	Patrón moteado y en vidrio deslustrado	No descritas
Tang et al.	HG	No descritas	CID	No descritas	No descritas
Zhang et al.	HG	Fiebre (91,7%), tos (75%), astenia (75%), disnea (36,7%), vómito (5%), náuseas (17,3%), diarrea (12,9%)	No descritas	Patrón en vidrio deslustrado y consolidaciones	No descritas
Yang et al.	UCI	Fiebre (98%), tos (77%), disnea (63,5%)	Ictus, IM	No descritas	No descritas
Guan et al.	HG	Fiebre (43,8%), congestión nasal (4,8%), tos (67,8%), diarrea (3,8%), mialgias (14,9%), cefalea (13,6%), tos con expectoración (33,7%), hemoptisis (0,9%)	CID	Patrón en vidrio deslustrado Patrón intersticial	No descritas
Zhou et al.	HG	Fiebre (94%), tos (79%), tos con expectoración (23%), astenia (23%), mialgias (15%), diarrea (5%), náusea o vómito (4%)	IM, coagulopatía	Patrón en vidrio deslustrado y consolidaciones. Patrón intersticial	No descritas
Cui et al.	UCI	No descritas	ETV	No descritas	No descritas
Wang et al.	HG	No descritas	ETV, hemorragias	No descritas	No descritas
Klok et al.	UCI	No descritas	ETV, TEP, TVP, trombosis arterial	Diagnóstico de TEP e infartos	Diagnóstico de TVP y trombosis de MMSS

Tabla 3 (continuación)

Primer autor	Población de estudio	Manifestaciones clínicas	Complicaciones tromboticas	Tomografía computarizada	Ecografía
Marongiu et al.	No aplicable	No descritas	CID, trombosis pulmonar	No descritas	No descritas
Priollet et al.	No aplicable	No descritas	No descritas	TC tórax al ingreso. Angio-TC como método de <i>screening</i>	<i>Screening con eco-doppler</i>
Kollias et al.	No aplicable	No descritas	CID, ETV	No descritas	No descritas
Zang et al.	HG	No descritas	CID, coagulopatía inducida por sepsis	No descritas	No descritas
Deng et al.	HG	Diarrea (14,6%), hemoptisis (3,1%), disnea (44%)	CID	No descritas	No descritas
Song et al.	No aplicable	No descritas	Microtrombosis, ETV, FMO, CID	No descritas	No descritas
Whyte et al.	No aplicable	SDRA en graves	Microtrombosis y CID en SDRA. ETV y complicaciones tromboticas sistémicas	No descritas	No descritas
Zotzmann et al.	No aplicable	No descritas	TEP	Diagnóstico precoz en patología pulmonar. Detección de embolismos de arterias segmentarias pulmonares	Método de 12 zonas. Menos efectos adversos
Lodigiani et al.	HG	No descritas	TVP, TEP, ictus, infarto, SCA	Detección TEP	Ecografía de compresión en UCI
Connors et al.	No aplicable	No descritas	Microtrombosis, ETV, CID	No descritas	Ecocardiografía y ecografía de MMII
Xing et al.	HG	No descritas	No descritas	Lesiones distribuidas periféricamente en el pulmón	Ecografía útil para el diagnóstico de neumonía. Estudio en cinco áreas pulmonares
Cattaneo et al.	HG	No descritas	TEP, TVP	CTPA	Detección de TVP en MMII en asintomáticos
Helms et al.	UCI	No descritas	TEP, TVP, ETV, CID, IM, ictus, isquemia de miembros	CTPA, TC cerebral, TC abdomen, TC pelvis	No descritas

CID: coagulación intravascular diseminada; CTPA: angiografía pulmonar por tomografía computarizada; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FMO: fallo multiorgánico; HG: Hospital General; IM: infarto de miocardio; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores; SCA: síndrome coronario agudo; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; TC: tomografía computarizada; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

de Yang et al., aun describiéndose eventos de posible origen trombotico como ictus o paro cardíaco, no se establece asociación entre el virus y alteraciones de la coagulación²⁴. Zhou et al. presentaron en sus resultados la coagulación como una de las complicaciones asociadas a la enfermedad, pese a no ser el eje central de su trabajo, describiendo la relación entre neumonía y alteraciones en los parámetros de coagulación, responsables de fenómenos protrombóticos e isquémicos en estos pacientes²¹.

Posteriormente, se publicaron estudios centrados en eventos trombóticos y SARS-CoV-2, como el realizado por Cui et al., que describe la presencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en la UCI de un hospital en Wuhan, China¹⁵; o el de Klok et al., que muestra la aparición de ETV, isquemia cardíaca o embolismos a nivel sistémico en pacientes infectados por el virus¹⁰. Otro estudio publicado por Wang et al. hizo referencia a la ETV como complicación y al riesgo de hemorragia asociado al tratamiento anticoagulante en estos pacientes²⁵.

En los siguientes trabajos publicados, se sugiere la relación entre la coagulopatía con CID, ETV o trombosis pulmonar, y la infección por SARS-CoV-2^{26,27}. Zhang et al. describen la CID y la coagulopatía inducida por sepsis como complicaciones asociadas a las alteraciones analíticas que produce la infección viral¹⁷. Estudios como el de Deng et al. recogieron CID como complicación asociada a la neumonía por el coronavirus²⁸. En el consenso elaborado por Song et al. se describen las alteraciones de la coagulación asociadas a la infección por SARS-CoV-2 y su manifestación en forma de CID, microtrombosis, ETV o incluso fallo multiorgánico; junto con otras alteraciones en relación al tratamiento anticoagulante (hemorragias a distintos niveles) u otros procedimientos como la oxigenación por membrana extracorpórea⁹. En la revisión realizada por Whyte et al. se mencionan complicaciones tromboticas asociadas al síndrome de distrés respiratorio agudo, como CID y microtrombos; además de complicaciones tromboticas a nivel sistémico²⁹.

En la mayoría de los estudios más recientes se incluyen como principales complicaciones clínicas las manifestaciones tromboticas: CID, trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), ictus isquémico o síndrome coronario agudo^{30,31}.

Con respecto a las pruebas de imagen para el diagnóstico de complicaciones tromboticas, los artículos iniciales no aportaron información puesto que aún no estaban descritas estas complicaciones, únicamente se registró el uso de tomografía computarizada (TC) en algunos de ellos para la detección y caracterización de la neumonía^{13,14,17,21,22}.

Se describe por primera vez la utilización de técnicas de imagen para la detección de fenómenos tromboticos en el estudio de Klok et al., empleándose la TC para el diagnóstico de TEP e infarto y la ecografía para el diagnóstico de TVP y trombosis de miembros superiores¹⁰. Posteriormente, se recomendó el uso de TC al ingreso de los pacientes como método diagnóstico, la angiografía pulmonar por TC (CTPA) para el *screening* de complicaciones pulmonares y realizar un *eco-doppler* para la detección de complicaciones tromboticas a otros niveles³². Zotzmann et al. describieron el uso de TC para el diagnóstico precoz de patología pulmonar y embolismos a este nivel. No obstante, recomiendan la ecografía como método de elección frente a la

TC por ser un procedimiento de menor riesgo sin efectos adversos³³.

En los estudios publicados más recientes se generalizó la utilización de técnicas de imagen para la detección de complicaciones tromboticas. Lodigiani et al. detectaron la presencia de TEP mediante TC y emplearon ultrasonografía de compresión en pacientes ingresados en la UCI³⁰. En otros estudios se estandarizó el uso de ecografía para la detección de las complicaciones tromboticas^{31,34}. Cattaneo et al. utilizaron tanto CTPA como *eco-doppler* de miembros inferiores, para la detección de complicaciones tromboticas³⁵. Y más recientemente, Helms et al. realizaron CTPA, TC cerebral y TC de abdomen y pelvis en los pacientes de su estudio para detectar dichas complicaciones¹¹.

Discusión

Esta es la primera *scope review* que revisa los artículos que relacionan la infección por SARS-CoV-2 y las alteraciones en la coagulación, incluyendo sus repercusiones clínicas y radiológicas, en orden cronológico desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 5 mayo de 2020.

Los artículos revisados en este trabajo han sido seleccionados a partir de una búsqueda bibliográfica sistemática de toda la literatura disponible sobre la relación que existe entre la infección por el SARS-CoV-2 y la trombosis. De los 26 artículos incluidos, 15 fueron estudios de cohortes, tres cartas al editor, dos comentarios, dos consensos, dos casos y controles, una revisión y una editorial. El 57,6% de los estudios provienen de China. Esto se puede explicar porque los primeros pacientes descritos con COVID-19 fueron en este país. Un 15% de los estudios fueron realizados en Italia, país europeo que fue inicialmente el más afectado por la enfermedad.

Con respecto al diseño de estudio, un 57,6% fueron cohortes, solo un 7,6% casos y controles, y ningún ensayo clínico aleatorizado con resultados publicados, lo que limita la calidad de la evidencia científica. No obstante, en los próximos meses es de esperar que el número de ensayos publicados aumente y mejore la calidad de la evidencia.

Las diferencias en los grupos de comparación de los estudios podrían explicar algunas de las contradicciones en los resultados de las publicaciones. A nivel clínico, algunos artículos compararon supervivientes frente a no-supervivientes¹⁶, mientras que otros valoraron pacientes en UCI frente a hospitalización general¹⁴ y, por último, casos frente a controles sanos¹⁸. Los pacientes en UCI o aquellos fallecidos presentaron por lo general mayor frecuencia de variables clínicas de gravedad, como es de esperar, mientras que los hospitalizados no UCI una clínica más anodina.

Los principales síntomas que presentan los pacientes diagnosticados con COVID-19 son disnea, fiebre, tos, diarrea y vómitos. A nivel analítico, destaca característicamente un aumento de DD, fibrinógeno, TP y linfopenia. En cuanto a las pruebas radiológicas, las técnicas más usadas para el diagnóstico de TEP, TVP y otros fenómenos tromboticos fueron la ecografía y la TC. La presentación de fenómenos embólicos ha supuesto mayor morbimortalidad en los pacientes, aunque no se describe en todos ellos.

Guan et al. concluyeron en su estudio que la mayor parte de los pacientes no presentaban fiebre ni hallazgos

radiológicos¹³. Estas afirmaciones contradicen lo descrito por otros autores como Huang et al., Zhang et al. o Zhou et al.^{14,17,21}. No obstante, las diferencias en la población seleccionada y su localización geográfica podrían justificar estos resultados. Además, dentro de sus limitaciones Guan et al. admiten la pérdida de pacientes leves o asintomáticos, documentación y test de laboratorios incompletos, lo que supone un sesgo de selección.

Helms et al. y Tang et al. consideraron el límite de la normalidad de DD en $< 0,5 \mu\text{g/mL}$ ^{11,16}, mientras que para Chen et al. su rango de normalidad es más amplio, desde 0 hasta $1,5 \mu\text{g/mL}$ ²², siendo superado por el rango propuesto por Zhang et al. que consideraron normal un valor entre 0 y $0,243 \mu\text{g/mL}$ ¹⁷. Esto demuestra que a nivel analítico se han empleado diferentes rangos de normalidad lo que puede llevar a distintas conclusiones, por la selección de un menor número de pacientes en aquellos casos en los que se establezca un punto de corte más elevado. No obstante, un punto de corte bajo implica una mayor sensibilidad que consideramos necesaria para registrar el mayor número de casos posibles ante el desconocimiento y gravedad de esta enfermedad, aunque luego implica realizar procedimientos más específicos confirmatorios.

Hay varias *scope reviews* publicadas hasta la fecha sobre la COVID-19, pero este estudio es el primero que analiza solo los artículos escritos acerca de la relación entre SARS-CoV-2 y la trombosis y que expone de forma ordenada y cronológica. Esta revisión amplía sustancialmente el periodo de estudio contemplado en la revisión de Lv et al., que trataba todos los aspectos clínicos de COVID-19 y no solamente la trombosis. En línea con esta revisión, encontramos que la publicación de artículos sobre COVID-19 sigue una tendencia exponencial³⁶. La relevancia de este nuevo estudio radica en que puede servir para generar nuevas hipótesis y líneas de investigación, además de dar una visión global de la situación actual sobre COVID-19 y la trombosis. Hasta el 5 de mayo de 2020, se encontraban publicadas en PubMed 12 revisiones de alcance acerca de la enfermedad COVID-19. En Scopus se registraron siete, que ya estaban presentes en la búsqueda en PubMed. Sin embargo, no se encontró ninguna revisión de alcance publicada que tratase la relación COVID-19 y trombosis hasta la fecha.

Nuestra revisión incluye algunas limitaciones. En primer lugar, se introdujeron únicamente artículos publicados en inglés y se excluyeron los artículos escritos en chino, siendo éste el primer país afectado por la pandemia y con el mayor número de publicaciones. No obstante, lo más probable es que aquellos artículos de mayor evidencia científica estén publicados en inglés, si se tiene en cuenta el mayor impacto habitual de las revistas y la necesidad de varios editores y revisores. La segunda limitación que se presenta en este trabajo es que la fecha de fin de búsqueda e introducción de artículos fue el 5 de mayo, puede ser que existan artículos publicados *a posteriori*, que actualicen, confirmen o rechacen los resultados presentados en esta *scope review*. Por ejemplo, Klok et al. han confirmado sus resultados iniciales de elevada incidencia de fenómenos trombóticos en pacientes críticos con COVID-19, reportados en esta revisión¹⁰, con un nuevo reporte en el que amplían notablemente el seguimiento de los mismos pacientes y hallan resultados similares³⁷. Los estudios incluidos en esta revisión son observacionales, debido a la ausencia de ensayos clínicos u otros

estudios experimentales publicados o finalizados hasta la última fecha de búsqueda; y la mayor parte de ellos unicéntricos. Además, aunque las bases de datos consultadas albergan un volumen importante de información en ciencias de la salud, probablemente exista información científica sobre el tema objeto de estudio que no haya sido identificada en ellas; pero consideramos que al haber contrastado cuatro bases de datos se habrá encontrado la mayor parte de publicaciones sobre COVID-19 y trombosis.

Esta revisión pretende facilitar al lector una visión global y actualizada de la relación entre la COVID-19 y la trombosis. Además, permite apreciar las limitaciones de los estudios realizados hasta la fecha, con el fin de promover nuevos estudios que mejoren la evidencia actual.

Conclusión

En la actualidad existe escasa evidencia científica con respecto a la enfermedad por SARS-CoV-2 y sus complicaciones trombóticas, debido al corto periodo de tiempo desde su descubrimiento. Por ello, se propone e incita a trabajar en nuevas líneas de investigación al respecto. De acuerdo con lo descrito en esta revisión y pese a que el número de artículos acerca de COVID-19 ha ido aumentando de forma exponencial hasta el 5 de mayo de 2020, sigue existiendo un amplio campo de estudio sin desarrollarse y es necesario continuar con la investigación de esta enfermedad y su relación con los fenómenos trombóticos.

Autoría

María Trinidad Baselga, María Luisa Fernández y Antonio Marín contribuyeron al artículo por igual.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo. En el momento de realizar el estudio, el Dr. Martínez-Alés estaba parcialmente financiado por una beca de la Fundación "la Caixa" (beca LCF/BQ/AA17/11610021).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Se agradece a Pilar Lancho Lavilla por la revisión de este estudio previo a su publicación.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 1, 21 January 2020. Disponible en <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
2. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Deaths. Disponible en <https://ourworldindata.org/covid-deaths>

3. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19-preliminary report. *N Eng J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
4. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7:4.
5. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1023–6.
6. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003;31 4 Suppl:S213–20.
7. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;173:268–77.
8. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020;127:104362.
9. Song J-C, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li W-Q, Zhou Z. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res*. 2020;7:19.
10. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–7.
11. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46:1089–98.
12. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8:19–32.
13. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20.
14. 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.
15. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1421–4.
16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844–7.
17. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75:1730–41.
18. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1116–20.
19. 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. *Thromb Haemost*. 2020;120:998–1000.
20. Griffith G, Morris TT, Tudball M, Herbert A, Mancano G, Pike L, et al. Collider bias undermines our understanding of COVID-19 disease risk and severity. *medRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.04.20090506>.
21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
23. 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;18:1094–9.
24. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475–81.
25. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7:e362–3.
26. Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost*. 2020;18:1511–3.
27. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020;189:846–7.
28. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1261–7.
29. Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1548–55.
30. Lodigiani C, Lapichino 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*. 2020;191:9–14.
31. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033–40.
32. Priollet P, Yannoutsos A, Mourad J-J. Ten key points that vascular doctors learned very quickly about COVID-19. *J Med Vasc*. 2020;45:105–6.
33. Zotzmann V, Lang CN, Bamberg F, Bode C, Staudacher DL. Are subpleural consolidations indicators for segmental pulmonary embolism in COVID-19? *Intensive Care Med*. 2020;46:1109–10.
34. Xing C, Li Q, Du H, Kang W, Lian J, Yuan L. Lung ultrasound findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020;24:174.
35. Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost*. 2020;120:1230–2.
36. Lv M, Luo X, Estill J, Liu Y, Ren M, Wang J, et al. Coronavirus disease (COVID-19): a scoping review. *Euro Surveill*. 2020;25, 200012520001313.
37. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148–50.