

EMBOLIA PULMONAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE FUNDACIÓN, ABRIL - DICIEMBRE DE 2020.

PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS WITH COVID 19 AT THE SAN VICENTE FUNDACIÓN UNIVERSITY HOSPITAL, APRIL - DECEMBER 2020.

Resumen

Introducción: Los fenómenos trombóticos asociados a infección por Covid-19 contribuyen a una mayor morbimortalidad. El objetivo fue determinar las características clínicas e imagenológicas de pacientes con sospecha diagnóstica de embolia pulmonar (EP) e infección por Covid-19, abril a diciembre de 2020. **Metodología:** Estudio observacional Cross-Sectional que incluyó pacientes con diagnóstico molecular de infección por Sars Cov 2 y angiogramografía computarizada de tórax (angioTC) realizada por sospecha de EP. Se dividieron los pacientes en dos grupos (EP vs No EP). Se compararon entre sí variables cualitativas con la prueba Chi² de Pearson o el test exacto de Fisher, y se realizó la misma exploración con variables cuantitativas empleando la prueba T de Student o U de Mann-Whitney. **Resultados:** Se incluyeron 127 pacientes con una mediana de edad de 60 (RIC: 45-69) años, 68 (53,5%) eran hombres y el 23,6% (n= 30) presentó EP. Al comparar EP (n= 30) vs No EP (n= 97), se observó que en el primer grupo la mayoría requirieron ventilación mecánica, más días de hospitalización, tuvieron una mortalidad mayor así como niveles más altos de Dímero D, todos con diferencia estadísticamente significativa (p<0.05). **Conclusión:** una cuarta parte de los pacientes con Covid-19 presentaron EP como complicación con altos niveles de dímero D, mayor frecuencia de asistencia ventilatoria, más días de estancia hospitalaria y mayor mortalidad.

Palabras clave: Coronavirus; Embolia Pulmonar; Angiografía por Tomografía Computarizada.

Introduction: Thrombotic events associated with Covid-19 infection contribute to higher morbidity and mortality of patients. The objective was to find out the clinical and imaging characteristics of patients with suspected diagnosis of pulmonary embolism (PE) and Covid-19 infection, from April to December 2020. **Methodology:** Cross-Sectional observational study that included patients with a molecular diagnosis of Sars Cov 2 infection and chest computed tomography angiography (CT angiography) performed for suspected PE. The patients were divided into two groups (PE vs No PE). Qualitative variables were compared with each other with Pearson's Chi² test or Fisher's exact test, and quantitative variables were analyzed with the Student's T test or the Mann-Whitney U test. **Results:** In the study period, 127 patients were included with a median age of 60 (IQR: 45-69) years, 68 (53.5%) were men and 23.6% (n = 30) presented PE. When comparing PE (n = 30) vs No PE (n = 97), the first group required more mechanical ventilation, extended days of hospitalization, higher mortality as well as higher levels of D-Dimer (p<0.05). **Conclusion:** a quarter of patients with Covid-19 presented PE as a complication with high levels of D-dimer, a higher frequency of ventilatory assistance, more days of hospitalization and higher mortality.

Keywords: Coronavirus; Pulmonary Embolism; Computed Tomography Angiography.

Introducción

El coronavirus es un virus no segmentado, encapsulado, con una cadena de ácido ribonucleico, que pertenece a la familia Coronaviridae (1). Se han identificado seis tipos de coronavirus que causan enfermedad en el humano: cuatro de ellos producen síntomas respiratorios leves, mientras que los otros dos, (MERS y SARS), han causado epidemias con altas tasas de mortalidad (9).

A principios de diciembre de 2019 un nuevo tipo de coronavirus, denominado SARS-COV2, fue identificado en Wuhan-China. Siendo posteriormente declarada la enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19) como emergencia sanitaria mundial por la OMS (2).

La infección por coronavirus 19 (Covid-19), tiene síntomas comunes como fiebre y tos, que pueden progresar a neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y/o falla multisistémica. Los factores de riesgo asociados a peor desenlace son la edad avanzada, comorbilidades, neutrofilia, disfunción orgánica y coagulopatía (3).

El daño endotelial mediado por Covid-19 se debe, no sólo a la lesión viral directa sobre el endotelio, sino también a la respuesta inflamatoria sistémica asociada a la tormenta de citoquinas (4). Esto genera complicaciones como fenómenos trombóticos, que contribuyen a una morbilidad y mortalidad significativas (5,6). La embolia pulmonar (EP), la trombosis venosa profunda (TVP), el accidente cerebrovascular isquémico y el infarto de miocardio son ejemplos de complicaciones descritas en pacientes con infección por Covid-19 (5,6). El mecanismo fisiopatológico es inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular diseminada en el entorno de esta infección viral como contribuyentes a un estado protrombótico (5,6). Con base en esto, el objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de las características clínicas e imagenológicas de pacientes con sospecha diagnóstica de embolia pulmonar e infección confirmada por Covid-19 en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, entre abril y diciembre de 2020.

Materiales y métodos

Estudio de tipo observacional Cross-Sectional que incluyó pacientes con diagnóstico molecular de infección por Sars Cov 2 y angiotomografía computarizada de tórax (angioTC) realizada por sospecha de embolia pulmonar en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (Sedes Medellín y Rionegro), entre abril y diciembre de 2020.

Se realizó la búsqueda de las angioTC de tórax en el sistema de almacenamiento y distribución de imagen (PACS) de la institución, realizadas en pacientes con sospecha clínica de embolia pulmonar entre abril y diciembre de 2020, que tuvieran además diagnóstico molecular de infección por Sars Cov 2. Éstas imágenes fueron interpretadas de forma independiente por dos radiólogos con especialidad en radiología de trauma y urgencias, quienes determinaron las características imagenológicas de acuerdo a la presencia o no de EP, su distribución, el patrón imagenológico de infección por Sars Cov 2, entre otras. En caso

de discordancia un tercer radiólogo dio su concepto de forma cegada (desempate). Los radiólogos estuvieron cegados a información clínica y paraclínica.

Se revisaron las historias clínicas en búsqueda de variables clínicas y de laboratorio contempladas en el presente estudio. El análisis se llevó a cabo a través del programa IBM SPSS Versión 22, de acuerdo a los objetivos propuestos: para los objetivos descriptivos se usaron frecuencias absolutas y relativas para describir las variables cualitativas, y promedio y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas según su distribución en la población de estudio. Se dividieron los pacientes en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de EP en la angioTC. Se compararon entre sí variables cualitativas con la prueba Chi² de Pearson o el test exacto de Fisher cuando alguno de los valores esperados fue de 5 o menor. De igual forma, se realizó la misma exploración con variables cuantitativas empleando la prueba T de Student o U de Mann-Whitney según su distribución. Se realizó el cálculo de la variabilidad interobservador utilizando el índice kappa.

La investigación obtuvo el aval por parte del Comité de Ética de las instituciones para su ejecución.

Resultados

Se incluyeron en total 127 pacientes con una mediana de edad de 60 (RIC: 45-69) años, de los cuales 68 (53,5%) eran hombres. Siete de cada diez pacientes eran obesos (73,2%) y más de la mitad (57%) tenían hipertensión arterial como antecedentes. Disnea, tos y fiebre fueron los síntomas más frecuentes al momento del ingreso hospitalario con un 82,6, 76,3 y 73,2 %, respectivamente. Síntomas como paro cardiorespiratorio y hemoptisis se presentaron sólo en pacientes con EP documentada en angioTC (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes (n= 127)

Antecedentes, n (%)	
Obesidad	93 (73,2)
Hipertensión arterial	73 (57,4)
Diabetes mellitus	34 (26,7)
Dislipidemia	26 (20,4)
Neumopatía	14 (11)
Nefropatía	12 (9,4)
Cardiopatía	11 (8,6)
Síntomas, n (%)	
Disnea	105 (82,6)
Tos	97 (76,3)
Fiebre	93 (73,2)
Dolor torácico	26 (20,4)
Gastrointestinales	18 (14,1)

Paro cardiorespiratorio	4 (3,1)
Síncope	4 (3,1)
Hemoptisis	4 (3,1)
Alteración consciencia	4 (3,1)
EP en TC	
Si	30 (23,6)
No	97 (76,3)
Tratamiento, n (%)	
Anticoagulacion	30 (100)
Intervencionismo percutaneo	2 (6,6)
Trombolisis	2 (6,6)

Respecto a las características imaginológicas, el 23,6% de los pacientes (n= 30) presentó angioTC positivo para EP, con compromiso lobar y segmentario en el 50 y 80% respectivamente (Figuras 1 y 2). De estos 30 pacientes, en sólo 3 casos se documentó disfunción del ventrículo derecho en la ecocardiografía y de igual forma, sólo en 3 pacientes se halló trombosis venosa profunda concomitante a la valoración Doppler de miembros inferiores. En el parénquima pulmonar de los pacientes con EP, el 83,3% tenían patrón típico para infección por coronavirus, el 23,3 % tenían infarto pulmonar asociado a la EP y en sólo 2 pacientes se documentó derrame pleural concomitante (Tabla 2).

Tabla 2. Características imaginológicas de los pacientes

Distribución embolia pulmonar, n (%)	
Principal	2 (6,6)
Lobar	15 (50)
Segmentario	24 (80)
Subsegmentario	6 (20)
Infarto pulmonar en TC	7 (23,3)
Patrón de Covid en TC, n (%)	
Típico	25 (83,3)
Probable	3 (10)
Indeterminado	1 (3,3)
Atípico	1 (3,3)
Derrame pleural en TC, n (%)	2 (6,6)
Patrón de Covid en Rx, n (%)	23 (76,6)
Derrame pleural en Rx, n (%)	2 (6,6)
Trombosis venosa profunda, n (%)	3 (10)
Disfunción ventrículo derecho, n (%)	3 (10)

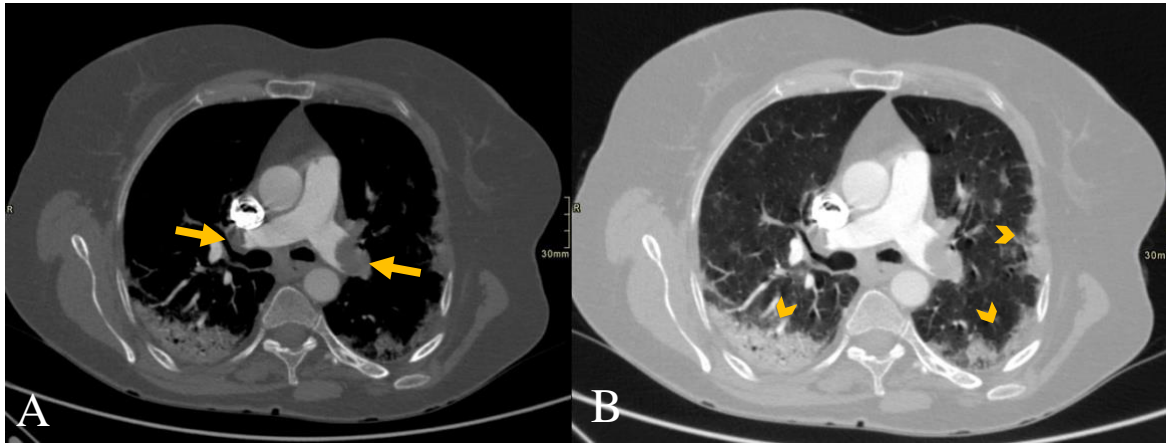


Figura 1. Paciente de 59 años. AngioTC positivo para EP con compromiso de arterias pulmonares principales en forma bilateral (flechas en A) asociado a consolidaciones subpleurales bilaterales (puntas de flecha B) que predominan en lóbulos inferiores, en relación con neumonía viral por Covid-19 (patrón típico).

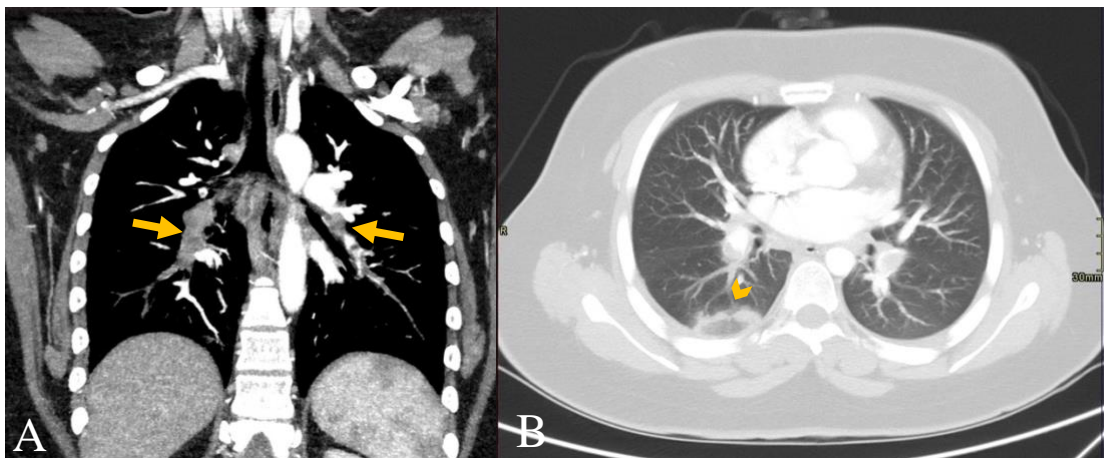


Figura 2. Paciente de 35 años con síncope y angioTC que evidencia EP lobar y segmentaria bilateral (flechas en A). Signo del halo reverse de localización subpleural en segmento apical del lóbulo inferior derecho por infarto pulmonar (punta de flecha en B), sin otras opacidades que sugieran neumonía viral.

En cuanto al manejo, únicamente 2 de los 30 pacientes con EP fueron llevados a manejo percutáneo por radiología intervencionista para trombectomía, y 2 más se manejaron con trombólisis intravenosa (Tabla 1). Al comparar los pacientes con EP (n= 30) y sin EP (n= 97), se puede evidenciar que en el primer grupo la mayoría requirieron asistencia ventilatoria con ventilación mecánica, ameritaron más días de estancia hospitalaria, tuvieron una mortalidad mayor así como niveles más altos de Dímero D, todos con diferencia estadísticamente significativa (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación entre pacientes con y sin EP.

	EP (n= 30)	No EP (n= 97)	Valor de p
Edad, Me (RIC)	66,5 (58.7-74.2)	57 (43-67)	0.00308*
Dímero D (g/L), Me (RIC)	5129 (2040-29231)	749 (343-2223)	0.00001*
Ventilación mecánica, n (%)	22 (73,3)	34 (35)	0.0002*
Días hospitalización, Me (RIC)	13,5 (7-20)	5,5 (4-14,75)	0.015*
Mortalidad, n (%)	8 (26,6)	11 (11,3)	0.039*

*p< 0,05.

La variabilidad interobservador para todas las variables evaluadas fue muy buena (casi perfecta), con índices kappa superiores a 0,8 (Tabla 4).

Tabla 4. Variabilidad interobservador

Característica imaginológica	índice kappa
Presencia de embolia pulmonar	0,93
Distribución de embolia pulmonar	0,89
Infarto pulmonar en angioTC	0,91
Patrón de Covid-19 en angioTC	0,88
Derrame pleural en angioTC	0,92

Discusión

Se ha reportado un vínculo claro entre la inflamación y el daño multiorgánico en pacientes con Covid-19. Citoquinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), IL-17A y el factor de necrosis tumoral α se encuentran elevados en la mayoría de los pacientes con desenlaces graves (8,10), considerando que la hipercoagulabilidad es un fenómeno importante de estados inflamatorios. De esta manera, las citoquinas proinflamatorias están implicadas críticamente en la formación anormal de coágulos, hiperactivación plaquetaria y disregulación en vías de anticoagulantes (8).

La coagulopatía se ha descrito en hasta el 50% de los casos de Covid-19 con manifestaciones graves (11), representada especialmente en las concentraciones elevadas de dímero D y productos de degradación de fibrina (10). De igual forma, la infección del tracto respiratorio es un factor de riesgo conocido en el desarrollo de embolia pulmonar en pacientes hospitalizados (3). En estudios publicados recientemente, la incidencia de EP en pacientes con enfermedad por Covid-19 esta entre el 23% y el 30% (3,11,12), lo cual es concordante con el presente estudio, en el cual el 23,6% de los pacientes presentó angioTC positivo. Estas tasas de EP son mayores de lo que normalmente se encuentra en pacientes en estado crítico sin infección por Covid-19 (1,3%) (13) o en pacientes que consultan al servicio de urgencias por otras causas (3 - 10%) (14).

La obesidad en Covid-19 está asociada con enfermedades más graves (15). Poggiali y cols demostraron recientemente que los pacientes con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m² tenían 2,7 veces más probabilidades de desarrollar un EP (3,17). En nuestro estudio, más del 73,2% tenían obesidad como antecedente.

Como se mencionó en los resultados, la mediana de dímero D en pacientes con EP fue de 5129 g/L en comparación a 749 g/L en el grupo sin EP (p 0.00001). Un dímero D >1 µg·mL se ha identificado claramente como un factor de mal pronóstico en infección por Covid-19 [3], con informes recientes de una alta incidencia de eventos tromboticos en pacientes críticos (6). Un nivel normal de este dímero además, permite la exclusión de embolia pulmonar en pacientes ambulatorios con una probabilidad clínica baja o intermedia de EP (18). De forma concordante, Poggiali y cols encontraron una diferencia significativa en el nivel de dímero D entre los grupos de EP positivo y EP negativo (3). Se han descrito umbrales de dímero D de 900 (20), 2400 (21) y 2660 g/L (13) para la detección de todos los pacientes con EP e infección por Covid-19.

Al igual que lo publicado recientemente por Grillet y cols (12), en nuestro estudio la mayoría de pacientes con EP requirieron asistencia ventilatoria con ventilación mecánica, ameritaron más días de estancia hospitalaria y tuvieron una mortalidad mayor. Bompard y cols. (16) hallaron mediana de estancia hospitalaria de 15 (RIC 9–17) días en pacientes con EP versus 8 (RIC: 4–12) días en pacientes sin EP, hallazgo similar a la mediana de 13,3 y 5,5 días en los grupos respectivos del presente estudio. Otros autores no han encontrado diferencia significativa en las admisiones de UCI, necesidad de intubación o en la duración de la hospitalización al comparar dos grupos en función de la presencia de EP.

Bompard y cols. (19) analizaron recientemente una corte de 135 pacientes con infección por SARS-Cov-2 confirmada a quienes se les realizó angioTC de tórax por sospecha de EP. La mayoría (70%) eran hombres con una mediana de edad de 64 años, similar a la población incluida en nuestro estudio. De los 32 pacientes con EP, 10 fueron de localización proximal (rama principal o lobar) y en los 22 restantes el compromiso fue periférico, hallazgo similar al observado en el actual estudio, en el cual el 80% de los pacientes tenían defectos de opacificación en ramas segmentarias.

Dentro de las limitaciones del estudio se destacan las derivadas de un diseño observacional, descriptivo retrospectivo con una muestra reducida. De igual forma, resulta pertinente mencionar la posibilidad de sesgo de selección al considerar una población con alta probabilidad pretest para EP, aspecto que favoreció un mayor porcentaje de esta complicación en los pacientes incluidos y que impidió además el cálculo de la incidencia de EP en Covid-19 para nuestra población. Por la metodología retrospectiva, no fue posible realizar un análisis en profundidad de posibles variables de confusión como otras comorbilidades, factores de riesgo de hipercoagulabilidad y trombofilia. Por último importante mencionar que la recolección de pacientes fue dado en un período sin vacunación por lo que la prevalencia el día de hoy podría cambiar, para lo cuál se requieren más estudios.

Conclusiones:

Una cuarta parte de los pacientes con Covid-19 incluidos en este estudio, presentaron EP como complicación con altos niveles de dímero D y compromiso en su mayoría lobar y segmentario. Éstos requirieron en su mayoría asistencia ventilatoria con ventilación mecánica, más días de estancia hospitalaria y mayor mortalidad. El presente estudio aporta información relevante sobre la frecuencia de presentación de EP en Covid-19 en nuestra población, recalcando la importancia de la detección temprana de esta complicación en pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar eventos trombóticos y desenlaces graves.

Referencias

1. Cao Z, Li T, Liang L, Wang H, Wei F, Meng S, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 patients in Beijing, China. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(6):e0234764. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234764>
2. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. *Who.int*. [citado el 8 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
3. Poggiali E, Bastoni D, Ioannilli E, Vercelli A, Magnacavallo A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism: Two complications of COVID-19 pneumonia? *Eur J Case Rep Intern Med* [Internet]. 2020 [citado el 8 de marzo de 2022];7(5):1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7213837/>
4. Tamburello A, Bruno G, Marando M. COVID-19 and pulmonary embolism: Not a coincidence. *Eur J Case Rep Intern Med* [Internet]. 2020 [citado el 8 de marzo de 2022];7(6):001692. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7279901/>
5. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 [citado el 8 de marzo de 2022];75(23):2950–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311448/>
6. 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* [Internet]. 2020 [citado el 8 de marzo de 2022];191:145–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/>
7. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VEA, Meijers JCM, et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol* [Internet]. 2012 [citado el 8 de marzo de 2022];84(10):1680–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22930518/>
8. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2020 [citado el 8 de marzo de 2022];26:1076029620938149. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32677459/>
9. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A perspective from China. *Radiology* [Internet]. 2020;296(2):E15–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
10. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome Coronavirus

pathogenesis. *MBio* [Internet]. 2018 [citado el 8 de marzo de 2022];9(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30301856/>

11. 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 [citado el 8 de marzo de 2022];395(10229):1054–62. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
12. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected with pulmonary CT angiography. *Radiology* [Internet]. 2020 [citado el 8 de marzo de 2022];296(3):E186–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324103/>
13. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-dimer levels. *Radiology* [Internet]. 2020 [citado el 8 de marzo de 2022];296(3):E189–91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324102/>
14. Lim W, Meade M, Lauzier F, Zarychanski R, Mehta S, Lamontagne F, et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med* [Internet]. 2015 [citado el 8 de marzo de 2022];43(2):401–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25474533/>
15. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med* [Internet]. 2016 [citado el 8 de marzo de 2022];3(3):117–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752629/>
16. Zheng KI, Gao F, Wang X-B, Sun Q-F, Pan K-H, Wang T-Y, et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* [Internet]. 2020 [citado el 8 de marzo de 2022];108(154244):154244. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320741/>
17. Wallace A, Albadawi H, Hoang P, Fleck A, Naidu S, Knuttinen G, et al. Statins as a preventative therapy for venous thromboembolism. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2017 [citado el 8 de marzo de 2022];7(S3):S207–18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC5778529/>
18. Biere-Rafi S, Hutten BA, Squizzato A, Ageno W, Souverein PC, de Boer A, et al. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 [citado el 8 de marzo de 2022];34(24):1800–6. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/24/1800/652421>
19. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 2020

[citado el 8 de marzo de 2022];56(1):2001365. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7236820/>

20. 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* [Internet]. 2020 [citado el 8 de marzo de 2022];395(10223):497–506. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
21. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [citado el 8 de marzo de 2022];18(6):1421–4. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271988/>