

Artículo original

Complicaciones arteriales tromboticas en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital regional de Paraguay


Thrombotic arterial complications in patients hospitalized for COVID-19 in a regional hospital in Paraguay


Abraham Matheus Baez¹ 

Carlos Miguel Ríos-González^{1,2} 

¹Universidad Nacional de Caaguazú, Facultad de Ciencias Médicas. Cnel. Oviedo, Paraguay.

²Universidad María Auxiliadora, Facultad de Ciencias de la Salud. Mariano Roque Alonso, Paraguay

Editor responsable: Ángel Ricardo Rolón . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional-Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay.

Revisor 1: Edgar Augusto Ortega Filártiga . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional-Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay.

Revisor 2: Gloria Aguilar Barreto . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional de Salud. Asunción, Paraguay.

RESUMEN


Introducción: aunque la insuficiencia respiratoria sigue siendo el hito y la principal causa de muerte de la COVID-19 moderada o grave, se han notificado varias complicaciones cardiovasculares y numerosos casos de enfermedad tromboembólica.

Objetivos: determinar la prevalencia de las complicaciones arteriales tromboticas en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital regional de Paraguay durante el 2020.

Métodos: estudio fue cuantitativo, observacional y descriptivo con componente analítico que incluyo a los pacientes con el diagnostico de COVID-19 confirmado por PCR o serología IgM-IgG que fueron internados en el Hospital Regional, seleccionados mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Autor de Correspondencia: Carlos Miguel Ríos-González. Universidad Nacional de Caaguazú, Facultad de Ciencias Médicas. Cnel. Oviedo, Paraguay. Correo electrónico: carlosmiguel_rios@live.com

Artículo recibido: 29 de abril de 2023. **Artículo aprobado:** 28 de junio de 2023

 Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de [Licencia de Atribución Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se acredite el origen y la fuente originales.

Como citar este artículo: Ríos-González CM, Baez AM. Complicaciones arteriales tromboticas en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital regional de Paraguay. Rev. Nac. (Itauguá). 2023;15(1):047-058.

Resultados: de 282 fichas clínicas, el 71 % correspondía al sexo masculino con una mediana de edad de 60 años (P25=31 P75=65). El 88 % de los pacientes presento una complicación arterial trombótica, en donde el valor laboratorial más alterado fue el PCR en un 95 %. La asociación entre las variables de comorbilidad (Enfermedad Arterial Periférica, EPOC, Enfermedad Coronaria, Ictus) y prevalencia de complicaciones arteriales trombóticas y así también el Dímero D (17671,01±22356,21), arrojó un resultado estadísticamente significativo.

Conclusiones: la alta tasa de complicaciones arteriales trombóticas en pacientes con COVID-19 es alarmante, además de la asociación del Dímero D y las comorbilidades con las complicaciones arteriales marca el norte del futuro del pronóstico de los mismos.

Palabras clave: COVID-19, Trombosis Arterial, Dímero D, Ferritina

ABSTRACT

Introduction: although respiratory failure remains the hallmark and leading cause of death from moderate to severe COVID-19, several cardiovascular complications and numerous cases of thromboembolic disease have been reported.

Objectives: to determine the prevalence of thrombotic arterial complications in patients hospitalized for COVID-19 in a regional hospital in Paraguay during 2020.

Methodology: the study was quantitative, observational and descriptive with an analytical component that included patients with a diagnosis of COVID-19 confirmed by PCR or IgM-IgG serology who were admitted to the Regional Hospital, selected through non-probabilistic convenience sampling.

Results: of 282 clinical records, 71 % corresponded to males with a median age of 60 years (P25=31 P75=65). 88 % of the patients presented a thrombotic arterial complication, where the most altered laboratory value was CRP in 95 %. The association between the variables of comorbidity (Peripheral Arterial Disease, COPD, Coronary Heart Disease, Stroke) and prevalence of thrombotic arteries and thus also the D-Dimer (17671,01±22356,21), yielded a statistically significant result.

Conclusions: the high rate of thrombotic arterial complications in patients with COVID-19 is alarming, in addition to the association of D-Dimer and comorbidities with arterial complications marks the north of the future of their prognosis.

Keywords: COVID-19, Arterial Thrombosis, D-Dimer, Ferritin

INTRODUCCIÓN

La situación mundial se desestabilizó ante la presencia de un virus con características de alta contagiosidad, en donde la posibilidad de contraer complicaciones o presentarse de la forma grave como un SDRA eran altísimas. Aproximadamente, 179 millones de personas se han infectado por el COVID-19, en donde las personas más afectadas para el desarrollo de complicaciones, son los de la tercera edad⁽¹⁾.

En el Paraguay, el estado de alerta se decreta el 11 de marzo del 2020, posterior a 4 días de haberse detectado el primer caso. Hasta la fecha se han contabilizado más de 400.000 casos confirmados y aproximadamente 12.000 fallecidos^(2,3).

Aunque la fisiopatología de esta nueva enfermedad, están descritos, existen muchas lagunas de información correspondiente a tormenta de citoquinas desencadenada por ésta⁽³⁻⁵⁾, toda ésta situación de disyuntiva inflamatoria también trae consigo un término de inmunotrombosis, que se explica de la relación entre la hemostasia y la coagulación con el sistema inmune con respecto a la infección por un microorganismo patógeno. Se cree que, toda esta tormenta de citoquinas genera una activación de forma exagerada y por consecuente desencadena una infección sistémica que conlleva a un estado denominado: Coagulación Intravascular diseminada (CID)^(1,4), en donde esta situación tiene como común denominador la complicación relevante en los pacientes que están infectados por el COVID-19, en donde demuestran características clínicas y datos de laboratorios sugerentes de la misma como, dímero D elevado en un 46,4 %, ferritina elevada, éstas dos, como marcadores de pronóstico en la enfermedad, así también la trombocitopenia en un 36,2 %, tiempo de protrombina prolongado y la coagulación intravascular diseminada propiamente dicha⁽⁵⁻⁹⁾.

Partiendo de la base de que la trombosis arterial de vasos grandes in situ apoyaría la endotelitis a gran escala que involucra arterias moderadas a grandes, esto tendría implicaciones a corto y largo plazo importantes para descubrir estenosis arterial de inicio tardío, el aneurisma y la formación de pseudo-aneurismas con una necesidad de la investigación después de la recuperación⁽⁴⁾.

Por lo tanto, se planteó, como objetivo del estudio: determinar la prevalencia de las complicaciones arteriales trombóticas en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital regional de Paraguay durante el 2020.

METODOLOGÍA

Estudio cuantitativo, observacional, descriptivo con componente analítico en pacientes de un Hospital Regional de Paraguay durante el 2020.

La población estudiada la constituyeron con el diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR o serología IgM-IgG que fueron internados en el Hospital Regional, seleccionados mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia. Mediante la revisión de la ficha clínica de los pacientes que se ubicaban en el rango de tiempo determinado por el estudio y posterior llenado del instrumento que fue creado en base al estudio realizado por Rey *et al.*⁽⁶⁾, recopilando los datos, dividiéndose esta primeramente en datos de filiación como sexo, edad y luego en la segunda parte donde se encontraban las variables relacionadas con las complicaciones arteriales-trombóticas (Trombosis Coronario, Cerebral y Periférico) que fueron, factor de riesgo cardiovascular, comorbilidades, anticoagulación previa o durante la internación, fibrilación auricular durante el ingreso, trombosis y territorio afectado y reactantes de fase aguda. Los criterios diagnósticos fueron tomados de la ficha clínica, según el facultativo.

Los datos obtenidos en la revisión de fichas clínicas se transcribieron en una planilla electrónica creada para este estudio en el programa *Microsoft Office Excel 2019*©. Se realizó un control de calidad y luego se exportó la totalidad de los datos al software estadístico STATA v.16.0., se realizó el análisis en concordancia con la naturaleza de las variables, frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas, y medidas de dispersión y tendencia central para las cuantitativas. Para la comparación de grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrado y se consideró una $p < 0,05$, como significativo.

Se respetó todo principio de bioética. Los datos se manejaron en absoluta confidencialidad y sólo se tomaron los necesarios para cumplir con los objetivos del estudio, todo fue codificado para su mejor manejo. El proyecto de Investigación fue evaluado y aprobado por la dirección de Investigación y el comité de ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Caaguazú.

RESULTADOS

Se ha realizado la revisión de 282 fichas clínicas, el 71 % correspondía al sexo masculino, las edades se ubicaron entre 18 y 94 años, con una mediana de edad de 60 años (P25=31 P75=65). Se observó que el 46,5 % (n:131) de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 tenía más de un factor de riesgo cardiovascular, el 31,2 % (n:88) tenía hipertensión, el 10 % (n:28) presentaba el tabaquismo como factor de riesgo, el 8,8 % (n:25) padecía de diabetes y el 3,5 % (n:10) tenía dislipidemia.

El 88 % (n:248) de los pacientes presentó una complicación arterial trombótica (**Tabla 1**). Se pudo objetivar que el territorio arterial mayormente afectado es el periférico con un 50,7 % (n:143), el coronario se vio afectado en un 21,6 % (n:61), 12,1 % (n:34) no tuvo trombosis, en el 10,3 % (n:29) de los casos se vio afectado más de un territorio, y el cerebral se vio afectado en un 5,3 % (n:15).

Tabla 1: Prevalencia de complicaciones arteriales trombóticas en pacientes con COVID-19 internados en un Hospital Regional (n = 282)

Complicación arterial trombótica	n	%
Presente	248	88%
Ausente	34	12%
TOTAL	282	100

En cuanto a los valores de laboratorio, se encontró que el valor más alterado fue la PCR con un 95 % (n:268), seguido de la Hemoglobina con un 51,4 % (n:145). La ferritina y el dímero D ($17671,01 \pm 22356,21$) estuvieron alterados en similar proporción con 43,9 % (n:124) y 43,2 % (n:122) respectivamente. La alteración de los restantes valores laboratoriales quedó ubicada de la siguiente manera: plaquetas 36,8 % (n:104), LDH 35,8 % (n:101), TTPA 30,8 % (n:87), linfocitos 28,7 % (n:81) y fibrinógeno 11,3 % (n:32).

Se buscó asociar las variables de comorbilidad y prevalencia de complicaciones arteriales trombóticas, para ello se ha utilizado el Chi cuadrado de Pearson que arrojó una $p = 0,000$, demostrando que esta asociación es estadísticamente significativa. (Tabla 2). También se asoció la prevalencia de complicaciones arteriales trombóticas con algunos reactantes de fase aguda, la asociación con el dímero D arrojó una $p = 0,013$ utilizando el chi cuadrado de Pearson, posteriormente se aplicó el Test de Fisher arrojando como resultado una $p = 0,010$, demostrando que esta asociación es estadísticamente significativa (Tabla 3). La asociación con los valores de ferritina y fibrinógeno no arrojaron resultados estadísticamente significativos, quedando ambos con una $p = 0,472$ y $p = 0,070$ respectivamente.

Tabla 2: Asociación entre comorbilidad y prevalencia de complicaciones arteriales trombóticas objetivadas en la revisión de fichas clínicas de pacientes con Covid-19 del Hospital Regional de Coronel Oviedo, 2020 (n = 282)

TERRITORIO ARTERIAL							
COMORBILIDAD		Coronario	Cerebral	Periférico	Más de 1 territorio afectado	Sin Trombosis	TOTAL
	Enfermedad Arterial Periférica	4	2	48	3	9	66
		6,06 %	3,03 %	72,73 %	4,55 %	13,64 %	
	Enfermedad Coronaria	34	2	13	9	11	69
		49,28 %	2,90 %	18,84 %	13,04 %	15,94 %	
	EPOC	13	4	51	6	10	84
		15,48 %	4,76 %	60,71 %	7,14 %	11,90 %	
	Ictus Isquémico	2	3	5	0	0	10
		20 %	30 %	50 %	0 %	0 %	
	Fibrilación/Flutter Auricular	4	1	13	3	2	23
17,39 %		4,35 %	56,52 %	13,04 %	8,70 %		
Enfermedad Renal Crónica	3	3	13	8	3	30	
	10 %	10 %	43,33 %	26,67 %	10 %		
TOTAL	60	15	143	29	35	282	
	21,28 %	5,32 %	50,71 %	10,28 %	12,41 %	100 %	

Pearson chi2 (20) = 87.2344
Pr = 0.000

Tabla 3: Asociación entre Dímero D y prevalencia de complicaciones arteriales trombóticas objetivadas en la revisión de fichas clínicas de pacientes con Covid-19 del Hospital Regional de Coronel Oviedo, 2020 (n = 282)

		DÍMERO D		
		Normal	Alterado	TOTAL
TROMBOSIS ARTERIAL	Si	134	114	248
		54,03 %	45,97 %	
	No	26	8	34
		76,47 %	23,53 %	
	TOTAL	160	122	282
		56,74 %	43,26 %	100 %

Pearson $\chi^2(1) = 6.1331$ Pr = 0.013
 Fisher's exact = 0.016
 1- sided- Fisher's exact = 0.010

DISCUSIÓN

En la COVID-19 se evidencian diversas manifestaciones clínicas, que pueden ir desde leves a severas. La infección desencadena una respuesta inmunitaria, que provoca la liberación de distintos mediadores inflamatorios a la sangre. Entre ellos se encuentran las citocinas, que interactúan con las plaquetas y con distintas proteínas de la coagulación, y favorecen la trombogénesis⁽⁷⁾.

Los datos demográficos objetivados en el presente estudio donde hay predominancia del sexo masculino correspondiendo al 71 % y una mediana de edad de 60 años, coinciden con el estudio realizado por Rey et al. donde la media de edad fue $69,6 \pm 14,0$ años y hubo un predominio de varones (66,7 %)⁽⁶⁾.

Con respecto a las comorbilidades de los pacientes de esta investigación, se pudo objetivar que el 46,5 % tenía más de un factor de riesgo cardiovascular, el 31,2 % tenía hipertensión, el 10 % presentaba el tabaquismo como factor de riesgo, el 8,8 % padecía de diabetes y el 3,5 % tenía dislipidemia. Onder *et al.* realizaron una investigación cuyos datos obtenidos confirmaron la asociación de la mortalidad con enfermedades cardiovasculares y diabetes; el 30 % tenían enfermedad coronaria, el 24,5 % fibrilación auricular y el 9,6 % antecedentes de accidente cerebrovascular. Solo tres pacientes (0,8 %) no tenían enfermedad subyacente y tres de cada cuatro tenían dos o más

comorbilidades. Grasselli *et al.* con su investigación hallaron que la hipertensión arterial (49 %) y las enfermedades cardiovasculares (21 %) fueron las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con COVID-19, Demostrando entonces que los datos hallados en la presente investigación coinciden en gran parte con los hallados por estos investigadores^(8,9).

La respuesta inflamatoria exagerada en la COVID-19 se caracteriza por una elevación de reactantes de fase aguda, en el presente estudio se encontró que el valor laboratorial más alterado fue la PCR con un 95 %, seguido de la Hemoglobina con un 51,4 %. La ferritina y el dímero D estuvieron alterados en similar proporción con 43,9 % y 43,2 % respectivamente. Sánchez et al. realizaron una investigación donde encontraron que hubo disminución significativa de la hemoglobina, linfocitos; elevación de la eritrosedimentación, dímero D, creatinina, γ -glutamyl transpeptidasa y lactato deshidrogenasa en los pacientes que padecían de COVID-19, sobre todo en los casos graves. En Paraguay en un estudio realizado por Montiel *et al.* buscaba conocer las características clínicas, laboratoriales y predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 internados en el Hospital Nacional, entre los hallazgos laboratoriales se encontraron entre los más frecuentes niveles elevados de PCR (92,1 %), de ferritina (91 %) y de dímero D (82 %). Los resultados hallados en esta investigación son coincidentes con la literatura consultada, además de serlo con estos estudios que se tomó como punto de comparación⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

Nuevamente tomando como referencia el estudio de Rey *et al.* (España, 2020) quienes se propusieron como objetivo determinar las complicaciones arteriales trombóticas en pacientes internados por COVID-19 en el Hospital Universitario La Paz, se diagnosticó a 87 pacientes con una trombosis arterial aguda: 17 pacientes con síndrome coronario agudo, 18 con trombosis arterial periférica aguda y 52 con ictus isquémico. En el presente estudio, el 88 % (n: 248) de los pacientes presentó una complicación arterial trombótica, además se pudo objetivar que el territorio arterial mayormente afectado es el periférico con un 50,7 %, el coronario se vio afectado en un 21,6 %, en el 10,3 % de los casos se vio afectado más de un territorio, y el cerebral se vio afectado en un 5,3 %^(6,16-20).

Se buscó asociar las variables de comorbilidad y prevalencia de complicaciones arteriales trombóticas, para ello se ha utilizado el Chi cuadrado de Pearson que arrojó una $p=0,000$, demostrando que esta asociación es estadísticamente significativa. También se asoció la prevalencia de complicaciones arteriales trombóticas con algunos reactantes de fase aguda, la asociación con el dímero D arrojó una $p=0,013$ utilizando el chi cuadrado de Pearson, posteriormente se aplicó el Test de Fisher arrojando como resultado una $p=0,010$, demostrando que esta asociación es

estadísticamente significativa. La asociación con los valores de ferritina y fibrinógeno no arrojaron resultados estadísticamente significativos, quedando ambos con una $p= 0,472$ y $p= 0,070$ respectivamente.

En el estudio de Trujillo-Araujo *et al.*, cuyo objetivo fue describir los factores vinculados con aumento del riesgo de episodios trombóticos en la COVID-19, se atendieron 15 casos de trombosis agudas, el 17.5 % arteriales y el 8.8 % venosos; el 66.7 % ($n = 10$) correspondió a hombres. Se usó anticoagulación terapéutica y se practicaron procedimientos quirúrgicos. Se identificaron como factores de riesgo la presentación de alguna comorbilidad ($p = 0.005$) y el TTPa prolongado ($p = 0.010$), así como alteraciones en el dímero D. Podemos decir entonces, que los datos hallados en este estudio no distan demasiado de los encontrados en otros estudios a nivel internacional^(12, 21-24).

Una de las limitaciones más importantes a la hora de realizar el estudio fue la mala calidad de algunas fichas clínicas de los pacientes, con datos incompletos y en algunos casos hasta poco confiables. Otra limitación fue la de la escasez de estudios previos de investigación sobre el tema, debido a que es un tema bastante nuevo, hay pocas informaciones y bastante repetitivas, dificultando bastante la comparación de los resultados obtenidos con otros estudios. Además de ello, el muestreo presentó una importante limitación, puesto que, al ser no probabilístico, no presenta validez externa.

A modo de conclusión, es posible indicar que la alta tasa de complicaciones arteriales trombóticas en pacientes con COVID-19 es alarmante, además de la asociación del Dímero D y las comorbilidades con las complicaciones arteriales marca el norte del futuro del pronóstico de los mismos.

Declaración de contribución de autores:

Ríos-González CM: participó en la elaboración del proyecto, análisis de datos, preparación del manuscrito, revisión final y aprobación. Báez AM: participó en concepción de la idea, la elaboración del texto, recolección de datos, revisión final y aprobación.

Conflicto de interés:

Los autores no declaran conflictos de interés comercial.

Fuente de financiamiento:

Ninguna

REFERENCIAS

1. Velázquez- Pérez L. La COVID-19 : reto para la ciencia mundial. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020;10(2):2-3. Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/763/792>.
2. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Reportes- COVID [Internet]. Asunción: El Ministerio.2021. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/reporte-covid19.html>
3. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, *et al.* COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. Sig Transduct Target Ther [Internet]. 2020;128:1-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00243-2>
4. Becker RC. Covid-19 uptodate: associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2020;50(1):54-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
5. 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(4):844-7.
6. Rey JR, Cordon JC, Pineda D, Merino J, Iniesta Á, López- Sendón J. Complicaciones arteriales tromboticas en pacientes hospitalizados con COVID-19. Rev Española Cardiol [Internet]. 2020;73(9):769-82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893220302839?via%3Dihub>
7. López- Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García- Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. Elsevier [Internet]. 2021;57(suppl 1):55-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300289620302684>
8. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020;323(18):1775-6. doi:10.1001/jama.2020.4683
9. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA. 2020;323(16): 1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
10. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, *et al.* Hematological findings and complications of COVID-19 - Terpos - 2020 - American Journal of Hematolog. AMJ- Hematol [Internet]. 2020;95:834-47. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10968652>

11. Montiel D, Torres E, Acosta A, Sobarzo P, Pérez H, Ávalos D, et al. Vista de Características clínicas, laboratoriales y predictores de mortalidad de pacientes con COVID-19 internados en el Hospital Nacional.pdf. Rev Científica Ciencias la Salud [Internet]. 2021;3(1):26-37. Disponible en: http://www.upacifico.edu.py:8040/index.php/PublicacionesUP_Salud/article/view/132/193
12. Trujillo-Araujo AK, Cossío-Zazueta A, Camarillo-Nava VM, Serrato-Auld RC. Trombosis aguda arterial y venosa en pacientes infectados con COVID-19. Rev Mex Angiol [Internet]. 2021;49(2):45-50. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2696-130X2021000200045
13. Becker RC. Covid-19 - associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2020;50(1):54-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
14. 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(4):844-7.
15. Abreu Pérez MR, Tejeda Gómez JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev Habanera Ciencias Médicas [Internet]. 2020;19(2):1-15. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
16. Saldías Peñafiel F, Peñaloza Tapia A, Farías Nesvadba D, Farcas Oksenberg K, Reyes Sánchez A, Cortés Meza J, et al. Manifestaciones clínicas y predictores de gravedad en pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2. Rev Med Chil [Internet]. 2020;148(10):1387-97. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v148n10/0717-6163-rmc-148-10-1387.pdf>
17. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Informes de situación de la Covid-19. Disponible en: <https://www.paho.org/es/informes-situacion-covid-19>
18. Recalde MK. Correlación entre las coagulopatias y la infección por COVID-19 [Internet]. Universidad de Guayaquil; 2020. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/51521>
19. Santos RP, Martins LG, Tomich de M, Oliveira Fraga MC, Scarpellin F, De Miranda Godoy CS, et al. Coinfección por Leishmaniasis y Paracoccidioidomicosis y complicaciones trombóticas graves por Covid-19. Elsevier [Internet]. 2021;25:7-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7936792/pdf/main.pdf>
20. Marlem L, Travieso C, Tania ID, Carballo I, Maiyurik D, León G, et al. Marcadores de trombosis en pacientes con trombofilia Markers of thrombosis in patient with thrombophilia. 2014;53(1):14-24.
21. Sabio R. Compromiso cardiovascular en pacientes afectados por Covid-19. Rev Argentina Med [Internet]. 2020;8(3):200-3. Disponible en: <https://revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/download/468/388>

22. Esteban F, González J, Fátima G De, Alulima J, Lizeth E, Auquilla S, et al. Hipercoagulabilidad, trombosis intravascular y trombocitosis asociada al COVID-19. Reporte de un caso. *Rev Bionatura* [Internet]. 2020;5(2):7-10. Disponible en: <http://revistabionatura.com/2020.05.02.11.html>
23. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(18):1775-6.
24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020. p. 1574-81.