



Reporte de caso

Isquemia arterial bilateral espontánea de extremidades inferiores por COVID-19 leve.

Spontaneous bilateral lower limb arterial ischemia due to mild COVID-19

Paulo Francisco Mera MD^a
Marco Adolfo Tobar MD^b
Aida Gabriela Guerrero MD^c
Julieth Benavides-Recalde MD^d
Gissel Alejandra Burbano MD^e
José Darío Portillo MD^f

^a Cirugía Plástica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC, Colombia.

^b Esp. en Reumatología Clínica, Universidad Nacional Autónoma de México, DF.

^c Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC, Colombia.

^d Médica General. Hospital San Antonio de Pitalito. Neiva, Huila, Colombia.

^e Médica General Clínica Pabón. Pasto, Nariño, Colombia.

^f Estudiante de Maestría en Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la infección por COVID-19 ocasiona neumonía como parte del síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), abarca desde la enfermedad asintomática y leve hasta una condición crítica y grave, mediada por una respuesta inmune disregulada. **Presentación del caso:** paciente masculino de 47 años procedente del área urbana sin antecedentes de importancia. Acudió a la sala de urgencias de un centro hospitalario refiriendo dolor en miembros inferiores de 3 días de evolución. Manifestó que en días previos presentó sintomatología respiratoria leve. Se tomó prueba para SARS-CoV-2 con resultado positivo. Se practicó dúplex arterial de miembros inferiores que mostró adecuado flujo sanguíneo con obstrucción completa en partes distales. **Discusión y conclusiones:** se reporta el caso de un paciente con COVID-19 leve que sufrió isquemia arterial espontánea en los miembros inferiores con requerimiento de amputación. Se enfatiza en las presuntas teorías como la inmunotrombosis y la disfunción endotelial que expliquen los mecanismos causantes de esta complicación.

Palabras clave: SARS-CoV-2, endotelio, miembro inferior, isquemia.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: junio 30 de 2022

Fecha aceptado: septiembre 09 de 2022

Autor para correspondencia:

Dr. Paulo Francisco Mera:

paulofrancisco4@hotmail.com

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217372.1402

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 infection causes pneumonia as part of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ranging from asymptomatic and mild disease to a critical and severe condition mediated by a dysregulated immune response. *Case presentation:* 47-year-old male patient, from an urban area, with no significant medical history. He attended a hospital's emergency room with lower limb pain since three days prior to consultation. Likewise, he reported previous mild respiratory symptoms. The SARS-CoV-2 test result was positive. Lower-extremity arterial duplex ultrasound showed adequate blood flow with complete distal artery obstruction. *Discussion and conclusions:* a case is reported on a patient with mild COVID-19 who developed spontaneous lower extremity arterial ischemia requiring amputation. Emphasis is placed on some theories that suggest immune thrombosis and endothelial dysfunction as the causative mechanisms of this complication.

Keywords: SARS-CoV-2, endothelium, lower limb, ischemia.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La infección por COVID-19 se caracteriza por ocasionar neumonía a través del síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).^{1,2} Esta dolencia abarca desde la asintomática y leve hasta una condición crítica y grave, principalmente mediada por una respuesta inmune disregulada.³ De acuerdo con el Centro de Prevención y Control de Enfermedades de China, 81% de los pacientes padece enfermedad leve, 14% moderada y 5% crítica.⁴ Esta condición clínica variable del COVID-19 resulta por un sistema inmune aberrante mediado por la producción de citocinas/quimiocinas, hiperactivación de las células T y activación de monocitos, neutrófilos y macrófagos que contribuyen al desenlace del COVID-19.⁵⁻⁹ Una de las principales consecuencias del estado proinflamatorio severo es la disfunción endotelial, que conduce a un estado protrombótico con niveles elevados de fibrinógeno, factor de von Willebrand (FVW) y dímero-D¹⁰, con cambios por lo general mínimos o tiempos de coagulación nulos, así como conteo de plaquetas y otros marcadores propios de otros estados con inflamación severa como la coagulación intravascular diseminada (CID).^{11,12} La prevalencia de trombosis en los pacientes con COVID-19 no está bien establecida; no obstante se enfoca en los pacientes hospitalizados con presencia de comorbilidades, a diferencia de individuos asintomáticos o con enfermedad leve.¹³

En este reporte de caso se expone un paciente con COVID-19 leve, que sufrió oclusión arterial espontánea en los miembros inferiores con requerimiento de amputación. Además, se enfatiza en las presuntas teorías como la inmunotrombosis y la disfunción endotelial como los mecanismos que puedan brindar una posible explicación de la oclusión arterial espontánea en COVID-19 leve.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 47 años procedente del área urbana sin antecedentes de importancia. Asistió a la sala de emergencias de un centro hospitalario de III nivel de complejidad refiriendo dolor en miembros inferiores desde hace 3 días, negó síntomas asociados con infección por SARS-COV-2. Al momento de la admisión en la exploración física se observó edema grado I, asociado con signos de insuficiencia venosa, sin encontrar hallazgos compatibles con trombosis venosa profunda; los signos de Homans, Ollow y Pair fueron negativos, no hay tumor, rubor ni calor. Se realizó impresión diagnóstica de insuficiencia venosa, se indicó dúplex de vasos inferiores y se manejó en forma ambulatoria. Después de 6 días el paciente asistió de nuevo al hospital por presentar dolor muy intenso en la parte distal de miembros inferiores asociados con necrosis distal bilateral de todos los arcos de los dos miembros inferiores con pulsos distales presentes y pulso pedio de buena intensidad (**figura 1**).

El paciente manifestó que en los días previos presentó dolor orofaríngeo, rinorrea, tos sin expectoración y cefalea. Ingresó a hospitalización y fue valorado de forma interdisciplinaria por medicina interna, reumatología y cirugía vascular periférica; se consideró trastorno de la coagulación solicitando exámenes complementarios y marcadores de hipercoagulabilidad (**tabla 1**). Se descartaron enfermedades autoinmunes y otros trastornos de la coagulación. Ante la presencia de síntomas respiratorios leves, se sospechó infección por COVID-19 y se solicitó RT-PCR, la cual fue positiva. Se realizó dúplex arterial de miembros inferiores que mostró adecuado flujo sanguíneo con obstrucción completa solo en partes distales. Se realizó angio-TAC que corroboró los hallazgos descritos. Por parte

de cirugía vascular se sugirió amputación de artejos distales de los dedos de los pies, procedimiento llevado a cabo por el servicio de ortopedia y traumatología hasta la parte media de los metatarsianos, con colgajo local simple de piel en la parte inferior para recubrir el área expuesta, con resultados favorables y sin progresión de la necrosis (**figura 2**). Se dió egreso después de 20 días de estancia hospitalaria.



Figura 1. Necrosis distal en todos los artejos de los miembros inferiores encontrada en el paciente. **(A)** pie izquierdo, **(B)** pie derecho. Fuente: Los autores.



Figura 2. Paciente el día 20 de posoperatorio de amputación distal de miembros inferiores y colgajo local simple de piel con recubrimiento. Fuente: Los autores.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio y marcadores de hipercoagulabilidad

Cuadro hemático: L:9800 N:85%, L:12%, HB: 15,3, HCTO: 47, Plaquetas: 458000, PCR: 32
Na: 130, K: 3,8, Cl: 98, BUN: 11, Creatinina: 0,83, Glucosa: 91
Alt: 32, Ast: 29, Fosfatasa alcalina: 92, BT: 0,7
Albúmina: 2,7, Proteínas totales: 6,5
PT: 11,5, INR: 1,2, PTT: 32
Fibrinógeno: 647 (196-493)
Dímero D: 1300
TSH 1,26
Factor reumatoideo: negativo
Anticuerpos péptido C citrulinado: 1,7 (negativo menor DE 20)
C3: 105 (88 a 201), C4: 32 (15 a 45)
Marcadores de hipercoagulabilidad PT: 11,5, INR: 1,2, PTT: 32
Proteína C: 93 (70-130)
Proteína S: 95 (65-140)
Anticuerpos anticardiolipina IgG: 14,3 (0-15)
Anticuerpos anticardiolipina IgM: 10,6 (0-15)
Anticoagulante lúpico: negativo
Antitrombina: 112 (50-150)
Plasminógeno: 88 (80-120)
IgG, IgA e IgM de β 2-glicoproteína: 13,1 (0-15)
IgA de anticardiolipinas: 7,3 (0-15)
Mutación para homocistinemia (MTHFR): no detectada.
Mutación del gen de la protrombina: no detectada.
Mutación del factor V de Leiden: no detectada.

Fuente: Los autores.

DISCUSIÓN

Este reporte hace énfasis en la importancia de la lesión endotelial y la inmunotrombosis como mecanismos determinantes de este fenómeno oclusivo arterial espontáneo en COVID-19. A pesar de ser un evento que en su mayoría se produce en casos severos; en esta ocasión ocurrió en forma leve. Además, se intenta brindar una posible explicación desde el punto de vista celular y molecular de la isquemia arterial espontánea en un paciente positivo para SARS-CoV-2.

La isquemia arterial por COVID-19 se ha asociado con enfermedad severa por los mecanismos relacionados, como la inmunotrombosis y la disfunción endotelial.¹⁰ De acuerdo con Xiong y col.¹⁴, en COVID-19 severo hay mayor elevación del tiempo de protrombina y del dímero D, a diferencia del COVID-19 leve. Según Cui y col.¹⁵, en 81 pacientes con COVID-19 severo la incidencia de tromboembolismo venoso fue de 25% y se asoció con pronóstico desfavorable. En el mismo sentido Klok y col.¹⁶, hallaron que la incidencia de trombosis en 31% (27% tromboembolismo venoso y 3,7% eventos trombóticos arteriales) en COVID-19 severo. En este caso llama la atención que el paciente presentaba síntomas de COVID-19 leve.

La variabilidad en la severidad del COVID-19 depende de un sofisticado balance de la maquinaria del sistema inmune.³ El COVID-19 es un virus citopático que afecta los tejidos a través de las células del epitelio consideradas la primera línea de defensa.¹¹ El reconocimiento de patrones moleculares asociados con daño (DAMP) y con el propio patógeno, son reconocidos por estas células por medio de receptores tipo Toll (TLR) y los similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) (NLR), así como el gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) (RLR).¹⁷ Sin embargo, el receptor intracelular NLRP3 conocido como inflamosoma cumple un rol fundamental, pues al parecer es un mediador contundente en la respuesta inmune con la consiguiente producción de IL-1, IL-18 y otras citocinas proinflamatorias que activan células endoteliales.^{18,19} El COVID-19 y otros coronavirus también producen disfunción endotelial por infección directa en estas células que lleva a daño y apoptosis, disminuyendo su actividad antitrombótica.²⁰ El endotelio conserva la integridad y protege las diferentes funciones en la homeostasis de la fisiología corporal regulando la permeabilidad vascular y el tono de los vasos, dependiendo del tejido donde se encuentre localizado.^{21,22} Tiene la capacidad de sintetizar y secretar múltiples moléculas denominadas factores derivados del endotelio (FDEV), como óxido nítrico (ON), prostaglandinas (PG), endotelinas (ET), tromboxano A2 (TXA2), especies reactivas de oxígeno (ERO) y angiotensina II (Ang II).²³ Las células endoteliales se activan por el estado proinflamatorio propio de la infección con altos niveles de citocinas como IL1, IL6 y TNF, aumentando la expresión de moléculas de adhesión que promueven la agregación y

adhesión de plaquetas y leucocitos.²³ Dentro de este grupo de proteínas de adhesión endotelial el factor FVW parece jugar un papel clave en pacientes con infección ya sea severa o no, al disminuir la actividad de la metaloproteinasa conocida como ADAMTS-13, que se encarga de regular el tamaño de los multímeros del factor que incrementa la adhesión plaquetaria causando microangiopatía trombótica.²⁴ Otras proteínas de adhesión involucradas son el VCAM soluble y P-selectina relacionados con el aumento de nivel de trombomodulina.¹⁰ Por otro lado, la disminución sustancial en la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON) favorece la disfunción endotelial.¹¹ En los pacientes con COVID-19 se ha observado deficiencia de ON²⁵ ocasionando vasoconstricción del músculo liso²⁶, disminución de la capacidad de neutralizar especies reactivas de oxígeno (ROS) y reducción de la capacidad antiviral^{27,28}, al promover la isquemia, la inflamación y el estado procoagulable.²⁵

En consecuencia, habrá elevación de fibrinógeno, FVW y los productos de degradación de la fibrina como el dímero-D asociados con alteración mínima o nula de los tiempos de protrombina y tromboplastina activada, los niveles de antitrombina, proteína C activada y conteo de plaquetas, alteraciones muy características en otros trastornos inflamatorios comunes en pacientes críticos, como coagulación intravascular diseminada (CID).¹² Se han propuesto escalas para identificación y diagnóstico diferencial de pacientes con coagulopatía asociada con COVID-19, que incluyen el cumplimiento de dos o más de los siguientes ítems: presencia de macro o microtrombosis, niveles de dímero D más de dos veces el límite superior de la normalidad, conteo de plaquetas menor de 150.000 e incremento de más de 1 segundo en el tiempo de protrombina o INR mayor de 1,2.¹² En el caso presentado, el paciente cumple con dos de los criterios antes mencionados. Cabe anotar que la hemoconcentración y otras variables de viscosidad se encuentran en casos severos.^{29,30}

Se ha observado en COVID-19 que la lesión del endotelio de la microvasculatura pulmonar puede producir síndrome tromboinflamatorio obstructivo o microtrombosis.³¹ Los mecanismos descritos son los responsables del desequilibrio entre la ventilación y la perfusión a nivel de la membrana alveolo-capilar, con la consecuente hipoxemia y la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con diferentes fenotipos de presentación, considerado atípico³² puesto que el inicio se debe a un mecanismo puro de inmunotrombosis a nivel de la vasculatura pulmonar.³¹ La afección directa de las células endoteliales por COVID-19, activa en forma indirecta el complemento, llevando a reclutamiento de neutrófilos con mayor capacidad de sufrir NETosis evidenciada en lavado bronquioalveolar, así como una elevada cantidad de complejos DNA-mieloperoxidasa detectados en el suero de los pacientes infectados por COVID-19. Esta predisposición de los neutrófilos a sufrir

NETosis se favorece por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.³³ Todos estos mecanismos conllevan a un aumento de la producción de citocinas con daño a nivel de células alveolares, lo que explica el empeoramiento progresivo de la relación ventilación-perfusión.³¹

CONCLUSIONES

La oclusión arterial espontánea en el COVID-19 severo está bien documentada en la literatura, dada por la respuesta inflamatoria intensa. Sin embargo, en COVID-19 leve es muy infrecuente constatar este fenómeno. Se sugiere que mecanismos como la inmunotrombosis y la disfunción endotelial sean responsables de esta entidad patológica que necesita mayor investigación para su comprensión.

AGRADECIMIENTOS

Ninguno.

DECLARACIÓN DE ÉTICA

El paciente declara permitir la divulgación de la información mediante consentimiento informado que reposa en poder de los autores.

FINANCIACIÓN

Este reporte de caso es financiado por los autores.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no poseer ningún conflicto de interés.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores contribuyeron equitativamente en la elaboración del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

REFERENCIAS

1. H I. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1295. doi: 10.1136/bmj.m1295. doi: 10.1136/bmj.m1091
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
3. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID- 19. *J Autoimmun*. 2020;114:102506. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102506>
4. Wu Z, Mcgoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
5. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, Blair C, Weber A, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. *MedRxiv*. 2020;2020.04.09.20059626. doi: 10.1101/2020.04.09.20059626
6. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV- 2. *J Am Med Assoc*. 2020;323(22):2249-2251. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259> In press
7. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8> In press.
8. Long Q.-X, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, Liao P, Qiu JF, Lin Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID- 19. *Nat Med*. 2020;26(6):845-848. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
9. Du SQ, Yuan W. Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(9):1615-1628. <https://doi.org/10.1002/jmv.25866>
10. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, Dentali F, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9
11. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;24;5(1):293. doi: 10.1038/s41392-020-00454-7
12. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358-1364. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458
13. Kaur P, Qaqa F, Ramahi A, Shamoony Y, Singhal M, Shamoony F, Maroules M, Singh B. Acute upper limb ischemia in a patient with COVID-19. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021;14(4):348-350. doi: 10.1016/j.hemonc.2020.05.001
14. Xiong M, Liang X, Wei YD. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1050-1052. doi: 10.1111/bjh.16725
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(6):1421-1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>

16. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:148-150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041
17. Liwinski T, Zheng D, Elinav E. The microbiome and cytosolic innate immune receptors. *Immunol Rev.* 2020;297(1):207-224. <https://doi.org/10.1111/imr.12901>
18. Toldo S, Bussani R, Nuzzi V, Bonaventura A, Mauro AG, Cannatà A, Pillappa R, Sinagra G, Nana-Sinkam P, Sime P, & Abbate A. Inflammasome formation in the lungs of patients with fatal COVID-19. *Inflamm Res.* 2021;70(1):7-10. doi: 10.1007/s00011-020-01413-2
19. Rodrigues TS, de Sá K., Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, Gonçalves AV, Perucello DB, Andrade WA, Castro R, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20201707. doi: 10.1084/jem.20201707
20. Goeijenbier, M., van Wissen, M., van de Weg, C., Jong, E., Gerdes, V. E., Meijers, J. C., Brandjes, D. P., & van Gorp, E. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol* [Internet]. 2012;84(10), 1680-1696. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.23354>
21. Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2017;37(9):108-114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813
22. Sturtzel C. Endothelial cells. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1003:71-91. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_4
23. Kruger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4411. doi: 10.3390/ijms20184411
24. Escher R, Breakey N, Lammler B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
25. Green SJ. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):149-150. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.006
26. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(10):803-815. doi: 10.1038/nri2171
27. Akerstrom S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, Leijon M, Lundkvist A, Mirazimi A. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2005;79(3):1966-1969. doi: 10.1128/JVI.79.3.1966-1969.2005
28. Akerstrom S, Gunalan V, Keng CT, Tan YJ, Mirazimi A. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology.* 2009;395(1):1-9. doi: 10.1016/j.virol.2009.09.007
29. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850
30. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854
31. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):95-97.
32. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2
33. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi A A, Yalavarthi S, Shi H, Sule G, Gockman K, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med.* 2020;12(570):eabd3876. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>

