

## Enfermedad tromboembólica pulmonar en pacientes con infección por SARS CoV-2. Revisión de la literatura

### *Pulmonary Thromboembolic disease in patients with SARS CoV-2 infection: Literature review*

María Mercedes Vaca Noboa <sup>a,\*</sup>  [mmerceditasvn@hotmail.com](mailto:mmerceditasvn@hotmail.com)

a. Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

**Correspondencia:** María Mercedes Vaca Noboa; **Email:** [mmerceditasvn@hotmail.com](mailto:mmerceditasvn@hotmail.com)

### Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 causada por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 surgió a fines de 2019 y se propagó rápidamente, convirtiéndose en un problema de salud pública mundial. La presentación clínica de la COVID-19 es muy variada y abarca infección asintomática, enfermedad leve que afecta las vías respiratorias superiores y neumonía grave potencialmente mortal. Los pacientes que desarrollan COVID-19 presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a la activación de la coagulación, dentro de las cuales se describe la Tromboembolia Pulmonar. Existen pautas establecidas para el manejo de pacientes con sospecha de embolia pulmonar, sin embargo, estas pueden no ser adecuadas para pacientes con COVID-19. El objetivo de esta revisión es describir los cambios que han surgido en la Tromboembolia Pulmonar asociada a COVID-19 para con ello establecer un manejo eficaz y oportuno a pacientes con esta patología. Se realizó una revisión bibliográfica de artículos sobre Embolismo Pulmonar en pacientes con COVID-19. Se incluyeron una revisión sistemática, dos guías de práctica clínica y 19 artículos científicos encontrados a través de las plataformas PubMed y Google Académico en base a la terminología MESH. La presente revisión indica un aumento en la prevalencia de Tromboembolia Pulmonar asociada a la COVID-19, en muchos de los casos con presentación clínica inespecífica, encontrándose además que las pautas diagnósticas para Tromboembolia Pulmonar previamente establecidas en la población general no son aplicables en pacientes con infección por SARS CoV2 concomitante.

**Citation:** María Mercedes Vaca Noboa. **Enfermedad tromboembólica pulmonar en pacientes con infección : Revisión de la literatura.** Revista Ciencia Ecuador 2024, 6, 25. DOI: 10.69825/cienec.v6i25.225.

Received: 14/01/2024  
Accepted: 14/03/2024  
Published: 15/03/2024

**Publisher's Note:** Ciencia Ecuador stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Palabras clave:** Tromboembolia Pulmonar, COVID-19, SARS CoV2, Dímero D.

## Abstract

Coronavirus disease 2019 caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 emerged in late 2019 and spread rapidly, becoming a global public health problem. The clinical presentation of COVID-19 is highly varied, encompassing asymptomatic infection, mild disease affecting the upper respiratory tract, and severe, life-threatening pneumonia. Patients who develop COVID-19 are at risk of thromboembolic complications due to the activation of coagulation, among which Pulmonary Thromboembolism is described. There are established guidelines for the management of patients with suspected pulmonary embolism, however these may not be suitable for patients with COVID-19. The objective of this review is to describe the changes that have arisen in Pulmonary Thromboembolism associated with CO-VID-19 in order to establish effective and timely management for patients with this pathology. A bibliographic review of articles on Pulmonary Embolism in patients with COVID-19 was carried out. A systematic review, two clinical practice guidelines and 19 scientific articles found through the PubMed and Google Scholar platforms were included based on the terminology. MESH. The present review indicates an increase in the prevalence of Pulmonary Thromboembolism associated with COVID-19, in many cases with non-specific clinical presentation, also finding that the diagnostic guidelines for Pulmonary Thromboembolism previously established in the general population are not applicable in patients with concomitant SARS CoV2 infection.

**Keywords:** Pulmonary Thromboembolism, COVID-19, SARS CoV2, D-Dímer.

## Introducción

La tromboembolia pulmonar (TEP) es la obstrucción parcial o completa de una arteria o arterias pulmonares como consecuencia de la migración de un coágulo formado principalmente en miembros pélvicos, aunque ocasionalmente puede provenir de los torácicos, sobre todo en enfermos con catéteres venosos (1). Esta obstrucción genera anomalías en el intercambio de oxígeno a nivel alveolar, lo que conlleva a aumento del espacio muerto fisiológico y una disyuntiva en las unidades alveolo capilares pulmonares.

La coagulopatía y el tromboembolismo venoso se han descrito repetidamente como complicaciones comunes de COVID-19 (2). La evidencia emergente apunta a una mayor hipercoagulabilidad en estos pacientes (3). La infección

por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome *Coronavirus* 2 [SARS-CoV-2]) se describió por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China. Desde entonces, la enfermedad por coronavirus 2019 se ha diseminado hasta ser una pandemia surgida a más de 106 millones de personas en prácticamente todos los países del mundo, generando una mortalidad reportada en más de 2,3 millones de personas hasta febrero de 2021 (4).

Las etiologías propuestas para la coagulopatía asociada a la COVID-19 incluyen disfunción endotelial, aumento de citoquinas proinflamatorias ("tormenta de citoquinas") e hipoxemia severa (2). Es prioritario incidir en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica sobreañadida a la enfermedad COVID-19 desde el mismo momento del ingreso del paciente con la finalidad de guiar la aplicación de estrategias dirigidas de anticoagulación profiláctica y terapéutica, según proceda buscando con ello disminuir la mortalidad asociada a esta patología (4).

La estrategia de diagnóstico para la embolia pulmonar en el departamento de emergencias está bien establecida mediante el uso de escalas de predicción basadas en la probabilidad clínica y en la cuantificación del dímero D; es así que, la aplicación de las puntuaciones de Wells y Ginebra combinadas con la medición del dímero D son los criterios de diagnóstico más utilizados para descartar la embolia pulmonar, sin embargo, todas estas reglas de predicción se validaron en pacientes sin COVID y no está claro si se pueden aplicar de manera segura en pacientes con COVID-19. La precisión diagnóstica de estas estrategias puede verse afectada en esta última población debido a la mayor prevalencia de embolia pulmonar, el aumento de los niveles de dímeros D iniciales y la superposición de signos y síntomas entre ambas afecciones (5).

## **Materiales y métodos**

Para elaborar este estudio de revisión se realizó una búsqueda bibliográfica a través de las plataformas PUBMED y GOOGLE ACADEMICO, de literatura médica que trata sobre Tromboembolia Pulmonar en pacientes con la COVID-19, dicha literatura se limitó a los años 2019 y 2022, período en el cual apareció el Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 [SARS-CoV-2]), la búsqueda bibliográfica se realizó a partir de términos Mesh, utilizando la siguiente estrategia: ("Pulmonary Embolism"[Mesh]), ("Embolism and Thrombosis"[Mesh]), ("COVID19"[Mesh]) AND "SARS-CoV-2"[Mesh]).

Se aplicaron como criterios de inclusión Artículos científicos de revistas indexadas, publicados entre los años 2020 y 2022, en idioma castellano o inglés, cuya población de estudio sean pacientes adultos. Se excluyeron cartas al editor, editoriales, actas de

conferencia, tesis de grado, revisiones simples, artículos con solo resumen disponible, investigaciones realizadas con pacientes pediátricos. Así se incluyeron una revisión sistemática, dos guías de práctica clínica y 19 artículos científicos para la presente revisión.

## Resultados

Se revisaron 22 publicaciones científicas sobre el tema, dentro de ellas una revisión sistemática, dos guías de práctica clínica y 19 artículos científicos; en varios de ellos se describe un aumento en la frecuencia de presentación de Tromboembolia Pulmonar en pacientes infectados por la COVID-19, no se encuentran claros factores de riesgo o predisponentes para desarrollar Embolia Pulmonar sin embargo en los que la presentan se han encontrado valores más elevadas de Dímero D. Clásicamente y en pacientes sin infección por SARS CoV2, el diagnóstico de tromboembolia pulmonar se basa en varios pilares: sospecha clínica, datos analíticos y prueba de imagen (6).

## Epidemiología

La enfermedad tromboembólica venosa es el tercer síndrome cardiovascular agudo más frecuente después del infarto de miocardio y el ictus (7). La tromboembolia pulmonar está considerada como una urgencia cardiovascular constituyendo una de las principales causas de morbi mortalidad, en pacientes hospitalizados (6).

En estudios epidemiológicos, las tasas de incidencia anual de la tromboembolia pulmonar son de 39-115 cada 100.000 habitantes, y ésta puede causar al menos 300.000 muertes al año en Estados Unidos. Los datos de estudios transversales muestran que la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa es 8 veces mayor en individuos de 80 años de edad que en la quinta década de la vida (7).

Sin embargo, durante la era de la COVID-19, se ha descrito un aumento significativo en la prevalencia de pacientes con tromboembolia pulmonar; así por ejemplo (4), reportan en su estudio una incidencia acumulada de enfermedad tromboembólica venosa del 25,54 %, en consonancia con otros estudios como el de Klok et al., 2020 (8) o el multicéntrico de Helms et al. cuyas incidencias reportadas son de 31 % y 11,7 % respectivamente, realizadas en pacientes graves o críticos con infección por COVID-19. Se ha descrito una incidencia acumulada de enfermedad tromboembólica venosa a los 7, 14 y 21 días del ingreso en la unidad de cuidados intensivos del 26 %, 47 % y 59 %, respectivamente, mientras que en la hospitalización general las cifras fueron del 5,8 %, 9,2 % y 9,2 %, tanto que en estudios de pacientes leves o moderados no llega al 7 %. Aun así, estas estadísticas representan un notable aumento de la frecuencia de embolia pulmonar, que en la población general oscila entre el 1,3 % y el 2,5 % (4).

Klöl F, et al., 2020 (8), en su estudio realizado en 184 pacientes de la UCI con neumonía por COVID-19, en 2 hospitales universitarios holandeses, describen una incidencia de 31 % de complicaciones trombóticas en pacientes de UCI con infecciones por COVID-19 dentro de las cuales se incluyen embolia pulmonar aguda, trombosis venosa profunda, ictus isquémico, infarto de miocardio o embolia arterial.

### Factores predisponentes

Existe un amplio número de factores predisponentes de Enfermedades tromboembólicas venosas, a los que se les ha encontrado varios niveles de asociación con la enfermedad; estos factores se describen en el **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Factores predisponentes de enfermedad tromboembólica venosa.

<b>Factores de riesgo fuerte (OR &gt; 10)</b>
Fractura de extremidad inferior
Hospitalización por insuficiencia cardíaca o fibrilación/aleteo auricular (en los 3 meses previos)
Reemplazo de cadera o rodilla
Traumatismo importante
Infarto de miocardio (en los 3 meses previos)
Embolia venosa previa
Lesión de médula espinal
<b>Factores de riesgo moderado (OR 2-9)</b>
Cirugía artroscópica de rodilla
Enfermedades autoinmunitarias
Transfusión de sangre
Vías venosas centrales
Catéteres y electrodos intravenosos
Quimioterapia
Insuficiencia cardíaca congestiva o respiratoria
Agentes estimuladores de la eritropoyesis
Terapia de reemplazo hormonal (depende de la formulación)
Fertilización <i>in vitro</i>
Anticonceptivos orales
Puerperio
Infección (específicamente neumonía, infección del tracto urinario y VIH)
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cáncer (mayor riesgo en enfermedad metastásica)
Accidente cerebrovascular paralizante
Trombosis venosa superficial
Trombofilia
<b>Factores de riesgo leve (OR &lt; 2)</b>
Reposo en cama > 3 días
Diabetes mellitus
Hipertensión arterial
Inmovilidad por estar sentado (p. ej., viaje prolongado en coche o avión)
Aumento de la edad
Cirugía laparoscópica (p. ej., colecistectomía)
Obesidad
Embarazo
Venas varicosas

OR: odds ratio; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

**Tomado de:** Sociedad Española de Cardiología 2018.

Si bien, tradicionalmente se han enumerado los factores mencionados como predisponentes para tromboembolia pulmonar, la situación ha cambiado ante pacientes con infección por SARS CoV2; es así que, Silva BV et al., 2021 (5) mencionan en su estudio retrospectivo en el que analizaron pacientes con la COVID-19 que presentaron angiotomografías positivas para tromboembolia pulmonar, que solo la edad (OR: 1,024, IC 95 % 1,002–1,047, p= 0,036) y los niveles de dímero D (OR: 1,018, IC 95 % 1,004–1,031, p= 0,010) se identificaron como predictores de aparición de tromboembolia pulmonar; ninguna de las comorbilidades o factores de riesgo tradicionales de tromboembolia venosa se identificó como predictor de embolia pulmonar en esta cohorte. Además de ello, encontraron que ni los puntajes de Wells ni los de Ginebra fueron más altos en pacientes con COVID-19 con embolia pulmonar que en aquellos sin dicha enfermedad. En este tipo de pacientes se ha encontrado que el aumento de los niveles de dímero D es un predictor independiente de tromboembolia pulmonar (10).

En otras investigaciones, García Ortega A et al. (11) encontraron que los niveles de frecuencia cardíaca, SpO<sub>2</sub>, dímero D y PCR en el momento del ingreso fueron predictores independientes de embolia pulmonar incidente durante la hospitalización, incluso diseñaron un puntaje para predecir la embolia pulmonar durante la hospitalización utilizando estas cuatro variables. Así también, Fauvel C et al., 2022 (12) relatan: “Los factores de riesgo de embolia pulmonar en el contexto de la COVID-19 no incluyen factores de riesgo tromboembólicos tradicionales, sino hallazgos clínicos y biológicos independientes al ingreso, incluida una contribución importante a la inflamación”.

### **Fisiopatología**

La tríada de Virchow es el inicio del proceso protrombótico y comprende inflamación, hipercoagulabilidad y daño endotelial; culmina en el reclutamiento de plaquetas activadas que liberan micropartículas y estas últimas contienen mediadores proinflamatorios que se unen a neutrófilos, los estimulan para que liberen su material nuclear; así se forman los trombos venosos. La Tromboembolia pulmonar se desarrolla por la migración de dichos trombos hacia las arterias pulmonares provocando oclusión parcial o total de las mismas (7).

La presión arterial pulmonar aumenta si se ocluye más de un 30-50 % del área transversal total del lecho arterial pulmonar por tromboémbolos. La insuficiencia del ventrículo derecho causada por sobrecarga aguda de presión es la causa primaria de muerte en la tromboembolia pulmonar grave (7).

La vasoconstricción inducida por tromboembolia pulmonar, mediada por la liberación de tromboxano A y serotonina, contribuye al aumento inicial de la resistencia vascular pulmonar tras la tromboembolia pulmonar. La obstrucción anatómica y la vasoconstricción hipóxica en el área pulmonar afectada conducen a

un aumento de la resistencia vascular pulmonar y a una disminución proporcional en la distensibilidad de las arterias. El brusco aumento de la resistencia vascular pulmonar provoca la dilatación del ventrículo derecho, lo cual altera las propiedades contráctiles del miocardio del ventrículo derecho. El aumento de la presión y el volumen del ventrículo derecho conducen a un aumento de tensión de la pared y elongación de los miocitos.

El tiempo de contracción del ventrículo derecho se prolonga, mientras que la activación neurohumoral lleva a la estimulación inotrópica y cronotrópica. Junto con la vasoconstricción sistémica, estos mecanismos compensatorios aumentan la presión arterial pulmonar para mejorar el flujo en el lecho vascular pulmonar obstruido, por lo que estabilizan temporalmente la presión arterial sistémica. No obstante, el grado de adaptación inmediata es limitado, ya que un ventrículo derecho de pared delgada no precondicionado no es capaz de generar una presión arterial pulmonar media  $> 40$  mmHg. La prolongación del tiempo de contracción del ventrículo derecho hacia la sístole temprana en el ventrículo izquierdo lleva a una inclinación hacia la izquierda del septo interventricular.

La desincronización de los ventrículos se puede exacerbar por la aparición de bloqueo de rama derecha. Como resultado, el llenado del ventrículo izquierdo se encuentra impedido en la diástole temprana y esto puede llevar a una reducción del gasto cardíaco y contribuir a la hipotensión sistémica y la inestabilidad hemodinámica. Aunque el infarto del ventrículo derecho no es frecuente tras la tromboembolia pulmonar, es probable que el desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno pueda dañar los cardiomiocitos y reducir aún más las fuerzas contráctiles. La hipotensión sistémica es un elemento crítico en este proceso, que lleva a una deficiencia de la presión de distensión coronaria al ventrículo sobrecargado (7).

La insuficiencia respiratoria en la tromboembolia pulmonar es predominantemente una consecuencia de las alteraciones hemodinámicas. Un bajo gasto cardíaco da lugar a la desaturación de la sangre venosa mixta. Las zonas de flujo reducido en arterias pulmonares obstruidas en combinación con zonas de flujo excesivo en el lecho capilar irrigadas por vasos pulmonares no obstruidos dan lugar a un desajuste entre la ventilación y la perfusión, lo que contribuye a la hipoxemia (7).

Por último, incluso cuando no afecten a los parámetros hemodinámicos, émbolos distales de pequeño tamaño pueden crear áreas de hemorragia alveolar que tienen como resultado hemoptisis, pleuritis y derrame pleural, que normalmente es leve. Esta presentación clínica se conoce como «infarto pulmonar». Su efecto en el intercambio gaseoso suele ser leve, excepto en pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria preexistente (7).

En vista de las consideraciones fisiopatológicas anteriores, la insuficiencia aguda del ventrículo derecho, definida como un síndrome progresivo rápido, caracterizado por congestión sistémica producida por un llenado deficiente y/o una reducción del gasto del ventrículo derecho, es un determinante crítico de la gravedad clínica y la evolución de la tromboembolia pulmonar aguda. Por ello, los signos y síntomas clínicos de insuficiencia del ventrículo derecho manifiesta e inestabilidad hemodinámica indican un riesgo alto de mortalidad precoz (hospitalaria o a los 30 días). La ausencia de inestabilidad hemodinámica no excluye el inicio (y posible progresión) de disfunción del ventrículo derecho y, por lo tanto, de un aumento del riesgo precoz relacionado con la tromboembolia pulmonar (7).

En la COVID-19 se ha descrito un estado protrombótico que desencadena la tromboembolia pulmonar; numerosos estudios avalan la capacidad del SARS-CoV-2 de invadir las células del endotelio vascular a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) expresada en la superficie de la célula. Este fenómeno se acompaña posteriormente de inflamación endotelial, activación del complemento, generación de trombina, reclutamiento de plaquetas y leucocitos, y el inicio de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, provocando un estado trombofílico subyacente con predisposición a la formación de fenómenos trombóticos en diferentes localizaciones (4).

Además, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de infectar directamente las células endoteliales e inducir endotelitis, que también puede promover la trombosis local (13).

### **Presentación clínica**

La presentación clínica de la tromboembolia pulmonar puede considerarse variable y presentarse desde un shock o hipotensión sostenida a disnea leve. Puede incluso ser asintomática y descubrirse casualmente durante el diagnóstico de otra enfermedad. La gravedad de los síntomas depende principalmente de la magnitud del embolismo y la condición cardiopulmonar previa (6).

En la mayoría de los casos, se sospecha tromboembolia pulmonar en pacientes con disnea, dolor torácico, presíncope o síncope o hemoptisis (Sociedad Española de Cardiología 2020). La inestabilidad hemodinámica es una presentación clínica rara, aunque importante, ya que indica tromboembolia pulmonar central o extensa con reserva hemodinámica muy reducida (7).

El dolor torácico es un síntoma frecuente de tromboembolia pulmonar y normalmente está causado por irritación pleural debida a émbolos distales que causan infarto pulmonar. En la tromboembolia pulmonar central, el dolor torácico puede tener un carácter típico de angina, que posiblemente refleja isquemia del ventrículo derecho, y requiere un diagnóstico diferencial del síndrome coronario agudo o la disección aórtica. La hipoxemia es frecuente, pero hasta un 40 % de los

pacientes tienen una saturación arterial de oxígeno normal y un 20 % un gradiente de oxígeno alveolar-arterial normal. También suele haber hipocapnia (7).

Los cambios electrocardiográficos indicativos de sobrecarga del ventrículo derecho, tales como la inversión de las ondas T en las derivaciones V1-V4, un patrón QR en V1, un patrón S1Q3T3 y bloqueo completo o incompleto de rama derecha, se encuentran normalmente en los casos más graves de tromboembolia pulmonar; en casos más leves, la única anomalía puede ser la taquicardia sinusal, que se halla en el 40 % de los pacientes. Por último, las arritmias auriculares, frecuentemente la fibrilación auricular, pueden estar asociadas con la tromboembolia pulmonar aguda (7).

La evaluación de las extremidades inferiores es importante, en un 25 % de los pacientes existen datos de trombosis venosa profunda; debe buscarse intencionadamente diferencia en los perímetros de ambas piernas o dolor con las maniobras realizadas (6).

También, ante la coexistencia de la COVID-19 y tromboembolia pulmonar, los síntomas de esta última pueden ser inespecíficos y muchas veces los síntomas de ambas afecciones pueden confundirse por su similitud. El empeoramiento de la insuficiencia respiratoria o la descompensación hemodinámica en pacientes infectados, o el desarrollo de signos de trombosis venosa profunda, alertan sobre la aparición de tromboembolia pulmonar (14).

### **Diagnóstico**

La sospecha de tromboembolia pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2 representa un reto diagnóstico debido a la existencia de similitudes entre ambas anomalías, en especial ante un paciente con disnea o insuficiencia respiratoria como síntoma inicial (14). Clásicamente y en pacientes sin infección por SARS CoV2, el diagnóstico de tromboembolia pulmonar se basa en varios pilares: sospecha clínica, datos analíticos y prueba de imagen (6), así, para una evaluación estandarizada se han desarrollado varias reglas de predicción clínica, de ellas, las más utilizadas son la Regla de Wells y la de Ginebra. Sin embargo, se ha visto la baja utilidad de la aplicación de estas reglas de predicción en pacientes con la COVID-19.

En el estudio ya citado de Silva BV et al., 2021 (5) no se encontraron diferencias en las puntuaciones de Wells y Ginebra y los factores de riesgo tradicionales entre los grupos de pacientes con y sin tromboembolia pulmonar, en cuanto a los pacientes con tromboembolia pulmonar, el 95,7 % fue considerado de baja probabilidad por el puntaje de Wells, además, según la puntuación de Wells o Ginebra, ninguno de los pacientes fue clasificado como de alta probabilidad de tromboembolia pulmonar; por lo tanto, estas puntuaciones no mostraron valor predictivo para la aparición de tromboembolia pulmonar (OR: 1,084, IC 95 % 0,8411,396,  $p = 0,533$ ; OR: 1,023, IC 95% 0,869-1,205,  $p= 0,784$ , respectivamente).

### **Dímero D**

Es un producto de degradación de la fibrina presente en el trombo que se genera cuando este se rompe por la acción de la plasmina. Es una prueba de alta sensibilidad y baja especificidad, con alto valor predictivo negativo, por lo tanto un dímero D negativo excluye la tromboembolia pulmonar en pacientes con probabilidad clínica baja, (6). un valor normal de dímero D hace que sean improbables la tromboembolia pulmonar o la trombosis venosa profunda aguda. Por otra parte, el valor predictivo positivo de las concentraciones elevadas de dímero D es bajo y su determinación no es útil para la confirmación de la tromboembolia pulmonar (7).

Además, el dímero D también se encuentra frecuentemente elevado en pacientes con cáncer, en pacientes hospitalizados, en las enfermedades infecciosas o inflamatorias graves y durante el embarazo; consecuentemente, el número de pacientes a los que se debe medir el dímero D para excluir una tromboembolia pulmonar (número necesario de pacientes examinados) aumenta de 3 en la población general de un servicio de urgencias a más de 10 en las situaciones específicas descritas anteriormente (7).

El valor de dímero D presenta un punto de corte estándar de 500 ng/ml para considerarse positivo (15) esto se debe a que numerosos estudios demostraron una sensibilidad del 100 % para tromboembolia venosa con este punto de corte, sin embargo, existe evidencia actual que sugiere que el punto de corte del dímero D debe ajustarse por edad en pacientes sobre 50 años (15), pues la especificidad del dímero D en la sospecha de tromboembolia pulmonar disminuye de forma constante con la edad, hasta aproximadamente el 10 % en pacientes mayores de 80 años. El uso de valores de corte ajustados por edad puede mejorar el rendimiento del estudio del dímero D en ancianos (7).

En los últimos años, se han evaluado nuevas estrategias para el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar basadas en el uso de puntos de corte ajustados de dímero D. La primera consiste en el uso de un punto de corte ajustado a la edad (edad multiplicada por 10) en pacientes de más de 50 años. La segunda (estrategia YEARS) consiste en el uso de un punto de corte de dímero D de 1000 ng/mL en pacientes sin ninguno de los criterios siguientes: 1) síntomas o signos de trombosis venosa profunda (TVP), 2) hemoptisis y 3) tromboembolia pulmonar como diagnóstico más probable; y de un punto de corte de 500 ng/mL en caso de presentar uno o más de los criterios anteriores. La tercera consiste en el uso de un punto de corte de dímero D de 1000 ng/mL en pacientes con probabilidad clínica baja de tromboembolia pulmonar (según la escala de Wells); y de 500 ng/mL en aquellos con probabilidad clínica moderada (16).

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica recomienda ajustar los niveles de corte del dímero D según las siguientes especificaciones: Se recomienda utilizar el dímero D con un punto de corte ajustado a la edad en pacientes con probabilidad clínica baja o moderada de tromboembolia pulmonar o con tromboembolia pulmonar clínicamente improbable. Se sugiere utilizar el dímero D con un punto de corte ajustado a la clínica (estrategia YEARS) en pacientes (incluidas embarazadas) con sospecha de tromboembolia pulmonar. Se sugiere utilizar el dímero D con un punto de corte ajustado a la probabilidad clínica (escala de Wells) en pacientes con probabilidad clínica baja o moderada de tromboembolia pulmonar o con tromboembolia pulmonar clínicamente improbable. Se sugiere no utilizar el dímero D con un punto de corte ajustado a la edad o a la clínica en pacientes con cáncer o insuficiencia renal (16).

Durante la pandemia de la COVID-19, el uso de dímero D ha aumentado debido a la evidencia de enfermedad tromboembólica inducida por COVID-19, su aumento ha sido drástico y ahora es una investigación que se usa como parte del diagnóstico para pacientes sospechosos de COVID-19 (2).

Una revisión sistemática realizada por Moreno G. et al, 2020 (17) de artículos publicados desde diciembre de 2019 hasta el 23 de abril de 2020 en las bases de datos Medline (PubMed), Cochrane Library y ScienceDirect, en la que se incluyeron 24 estudios, determina que valores elevados del Dímero D en pacientes con COVID 19 se asocian a mayor gravedad, progresión de la enfermedad y muerte; el aumento de la mortalidad asociado con valores elevados de dímero D en estos pacientes puede reflejar una mayor tasa de embolia pulmonar aguda, pero también podría ser una manifestación de coagulación intravascular diseminada o simplemente un mayor nivel de inflamación sistémica (18).

En un estudio chino de 183 pacientes con COVID-19, los niveles de dímero D fueron 3,5 veces más altos en los pacientes que fallecieron en comparación con los pacientes que sobrevivieron; de manera similar, Mouhat B et al, 2020 (19) informaron que los pacientes con la COVID-19 con una mayor concentración de dímero D al ingreso ( $>1000$  ng·mL) tenían un riesgo 18 veces mayor de mortalidad hospitalaria que aquellos con niveles normales de dímero D.

Frente al encuentro de valores elevados de Dímero D en pacientes con la COVID-19, numerosos estudios han planteado la premisa de elevar el umbral de este biomarcador para establecer la sospecha de tromboembolia pulmonar en este grupo de pacientes; sin embargo, se ha documentado que esto no representa la mejor opción diagnóstica del problema embólico pulmonar; así, Silva BV, et al., 2021 (5).

Indican en su estudio retrospectivo de pacientes con covid y angiotomografías positivas para tromboembolia pulmonar, que el uso de un punto de corte de 1000 ng/mL se asoció con un aumento significativo de la especificidad y una disminución

no significativa de la sensibilidad en comparación con un punto de corte de 500 ng/mL (  $p < 0,001$  y  $p = 0,063$ , respectivamente), aunque se asoció con cinco diagnósticos de embolia pulmonar perdidos; por otro lado, los puntos de corte de 2590 ng/mL, 2669 ng/mL y 2903 ng/mL, propuestos en estudios previos, se asociaron con una disminución significativa de la sensibilidad y un aumento de la especificidad en comparación con el punto de corte de 500 ng/ml ( $p < 0,001$  para todos).

En ocasiones la cifra de Dímero D en pacientes con infección por SARS CoV 2 sigue en ascenso a pesar de que otros parámetros típicamente alterados en esta enfermedad como la ferritina, LDH y Proteína C tienden a normalizarse; cuando esto ocurre se plantea el diagnóstico diferencial con tromboembolismo pulmonar (TEP) como complicación de la enfermedad (20).

### **Angiotomografía Pulmonar**

La angio-TC de tórax con multidetectores es el método de elección para la imagen de la vasculatura pulmonar en pacientes con sospecha de TEP; permite la adecuada visualización de las arterias pulmonares hasta el nivel subsegmentario (7), permite visualizar incluso ramas de sexto orden con una resolución mejor que la de la angiografía corriente (6).

Se han descrito técnicas adicionales como pruebas diagnósticas para la tromboembolia pulmonar, como la Gammagrafía V/Q planar, el SPECT V/Q y la Arteriografía Pulmonar, sin embargo, la Angiotomografía Pulmonar se ha posicionado como prueba de imagen para el diagnóstico de la mayoría de los pacientes con sospecha de TEP aguda sintomática pues está disponible en la mayoría de hospitales, requiere menos tiempos para su realización e interpretación, tiene una alta sensibilidad y especificidad, ofrece un porcentaje menor de resultados no concluyentes, aporta información pronóstica y es capaz de proporcionar un diagnóstico alternativo a la TEP hasta en un 50 % de los casos (16) por todo ello la prueba de elección para el diagnóstico de TEP agudo es la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (angio-TC), que además posibilita otros diagnósticos alternativos; sin embargo, conlleva costes económicos significativos, así como riesgos derivados de la radiación y del uso de contraste yodado intravenoso, por lo que su utilización debe regirse por una adecuada relación riesgo-beneficio (15).

Se describen las pruebas de imagen para el diagnóstico de embolia pulmonar, anotándose sus ventajas y desventajas.

En pacientes con COVID-19, dada la alta prevalencia de embolia pulmonar aguda, la falta de disponibilidad de herramientas satisfactorias para estimar la probabilidad pretest y el potencial alto riesgo de complicaciones asociadas al uso de anticoagulación empírica, se debe tener un alto índice de sospecha para realizar Angiotomografía pulmonar. Polo Friz H et al, 2021 (18) anotan: “un grupo multidisciplinar de nuestro hospital emitió un protocolo interno con algunas recomendaciones para prevenir y tratar las complicaciones trombóticas en pacientes

con COVID-19. El protocolo recomendaba encarecidamente realizar una angiotomografía pulmonar diagnóstica para confirmar o descartar embolia pulmonar aguda en pacientes con COVID-19 ingresados en las salas de medicina interna que presentaban deterioro respiratorio tras el ingreso, definido por una reducción del cociente  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 30 \%$ ”.

Las principales contraindicaciones de la angiotomografía pulmonar son la alteración de la función renal y la inestabilidad hemodinámica para la realización de la prueba (18).

### **Ecocardiografía**

Otro estudio que en la actualidad representa una importante ayuda para la evaluación inicial de pacientes con alta probabilidad de presentar un evento trombótico pulmonar es la ecografía cardíaca transtorácica; dicho estudio es útil porque puede realizarse a la cabecera del paciente en la sala de emergencias y la observación de hallazgos específicos tienen un valor predictivo positivo alto para la TEP, incluso en presencia de enfermedad cardiorrespiratoria preexistente (7); así también, la observación de los signos inequívocos de sobrecarga por presión del ventrículo derecho (signo 60-60, signo de McConnell o trombos en el corazón derecho) justifican el inicio del tratamiento de reperfusión de urgencia incluso sin la realización de angiotomografía en pacientes con alta probabilidad clínica de TEP que se presenten con signos de inestabilidad hemodinámica y sin otras causas obvias de sobrecarga por presión del ventrículo derecho. Sucede lo contrario en la sospecha de TEP de riesgo alto, en la que la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del ventrículo derecho prácticamente excluye la TEP como causa de la inestabilidad hemodinámica (7).

Los hallazgos ecocardiográficos indicativos de TEP son: La combinación de un tiempo de aceleración de eyección pulmonar (medido en el tracto de salida del VD)  $< 60$  ms con un gradiente pico sistólico de la válvula tricúspide  $< 60$  mmHg (el llamado «signo 60-60), o con contractilidad disminuida de la pared libre del ventrículo derecho, comparada con el vértice «ecocardiográfico» del ventrículo derecho («signo de McConnell»), es indicativa de TEP. Sin embargo, estos hallazgos solo se encuentran en aproximadamente el 12 y el 20 % de pacientes no seleccionados respectivamente. La dilatación del ventrículo derecho se encuentra en al menos un 25 % de los pacientes con TEP en la ecocardiografía transtorácica (ETT) y su detección es útil para la estratificación del riesgo de la enfermedad. La excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo (TAPSE) disminuida también se puede encontrar en pacientes con TEP (7).

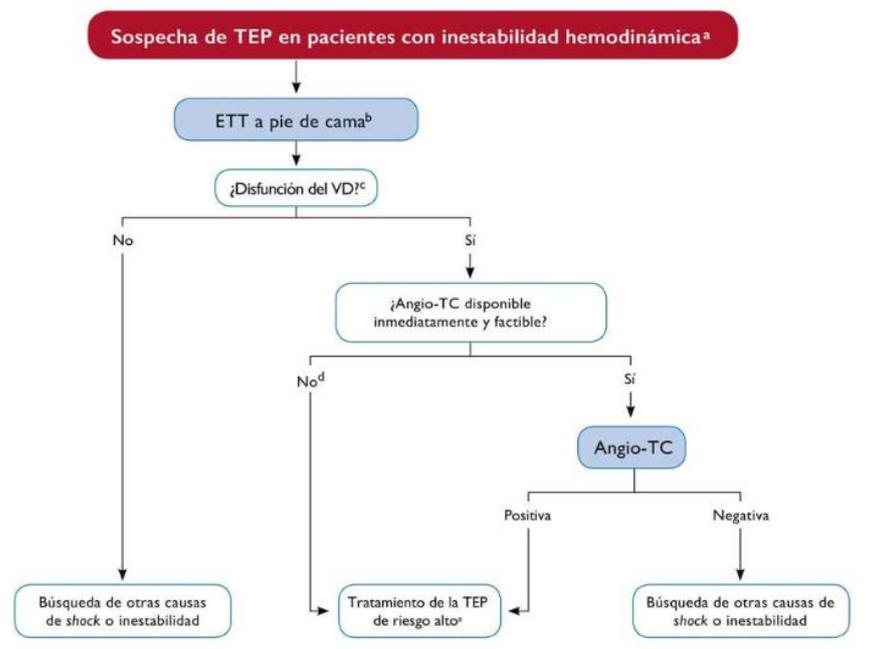
En el marco de la sospecha de TEP y recordando su fisiopatología, es también recomendable la realización de una ecografía venosa; esta puede limitarse a un simple examen de 4 puntos (región inguinal bilateral y fosa poplíteas). El único criterio diagnóstico validado para la trombosis venosa profunda (TVP) es la

compresibilidad incompleta de la vena, que indica la presencia de un coágulo, mientras que las mediciones de flujo no son fiables. Un resultado positivo en la ecografía de compresión proximal tiene un valor predictivo positivo alto para la TEP. La ecografía de compresión tiene una sensibilidad  $> 90\%$  y una especificidad de aproximadamente el  $95\%$  para la TVP sintomática. La ecografía de compresión detecta TVP en un  $30\text{-}50\%$  de los pacientes con TEP, y el hallazgo de TVP proximal en pacientes con sospecha de TEP se considera suficiente para iniciar el tratamiento anticoagulante sin realizar otras pruebas diagnósticas (7).

En tiempos de pandemia por la COVID-19 el ecocardiograma tiene especial importancia diagnóstica en la TEP con inestabilidad hemodinámica en pacientes con infección por SARS CoV2. La trombosis venosa profunda en la ecografía Doppler venosa de miembros inferiores sustenta este diagnóstico (14).

Además, teniendo en cuenta que algunos estudios de imágenes, en particular la angiotomografía y la ecografía Doppler para descartar TVP, pueden ser imposibles en pacientes con infección por SARS CoV2 con Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA) y posición prona, la disfunción sistólica del ventrículo derecho en el ETT puede ser un hallazgo sensible para determinar el diagnóstico de TEP en estos pacientes Tabla 2 (14).

**Tabla 2 Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar de riesgo alto que presentan inestabilidad hemodinámica.**



Tomado de: Sociedad Española de Cardiología 2018.

## Tratamiento

### Apoyo hemodinámico

En pacientes con TEP de alto riesgo, la insuficiencia aguda del ventrículo derecho con bajo volumen por minuto sistémico es la principal causa de muerte, este mecanismo fisiopatológico puede empeorar con la COVID-19 grave (microtrombosis pulmonar, inflamación alveolar y elevación de la presión sistólica pulmonar), por lo que el tratamiento de apoyo es fundamental junto con la reperfusión pulmonar. La expansión con líquidos es útil para aumentar el índice cardíaco y con frecuencia son necesarios los vasopresores como efecto de la vasoplejía que causa el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Se pueden considerar los fármacos inotrópicos (dobutamina, dopamina) en pacientes con bajo volumen por minuto sistémico (14).

### Anticoagulación inicial

Todo paciente con un diagnóstico de TEP agudo, salvo que presente alguna contraindicación, debe ser anticoagulado de forma apropiada y rápida (6).

Normalmente la anticoagulación se inicia con heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea ajustada al peso o fondaparinux o heparina no fraccionada (HNF) intravenosa. La HBPM y el fondaparinux son preferibles a la HNF para la anticoagulación inicial en la TEP, ya que conllevan menor riesgo de hemorragia mayor y trombocitopenia inducida por heparina; además ninguno de los 2 fármacos requiere la monitorización de la concentración anti-Xa (7). En cuanto a la anticoagulación a través de la vía oral, los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido el estándar de referencia durante más de 50 años. Cuando se administren AVK, la anticoagulación con HNF, HBPM o fondaparinux debe mantenerse en paralelo durante al menos 5 días y hasta que la razón internacional normalizada (INR) se mantenga en 2,0-3,0 durante 2 días consecutivos. La dosis diaria se ajusta según la INR durante los siguientes 5-7 días, con el objetivo de alcanzar una INR de 2,0-3,0 (7).

Se puede alcanzar un efecto anticoagulante igualmente rápido con un anticoagulante oral no dependiente de la vitamina K (NACO), y estudios clínicos de fase III han demostrado la no inferioridad de la eficacia de una estrategia anticoagulante con un solo fármaco mediante dosis altas de apixabán durante 7 días o rivaroxabán durante 3 semanas (7).

A diferencia de los AVK, los ACODs tienen una biodisponibilidad y farmacocinética predecibles, por lo que no necesitan monitorización y son más fáciles de usar, es así que la Sociedad Española de Neumología recomienda utilizar anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en lugar de antagonistas de la vitamina K (AVK) para el tratamiento anticoagulante de la mayoría de los pacientes con TEP aguda sintomática (16).

El objetivo de la anticoagulación tras la TEP aguda es completar el tratamiento del episodio agudo y prevenir la recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa a largo plazo. Durante la pandemia por SARS CoV2 la anticoagulación se ha instaurado como esquema profiláctico de eventos trombóticos en pacientes con la COVID-19, hay datos que confirman que la anticoagulación para la prevención de tromboembolia venosa es absolutamente crucial en los pacientes con COVID-19 más graves, y la administración de anticoagulantes reduce el riesgo de embolia pulmonar cuatro veces (21).

La duración de la anticoagulación recomendada en un primer episodio es de al menos 3 meses, es caso de ser una recurrencia de TEP se recomienda una anticoagulación extendida de 1 año o de por vida dependiendo de cada caso (Piñar G et al., 2021). Un breve informe publicado recientemente que incluyó a 2773 pacientes con COVID-19 mostró que una mayor duración del tratamiento anticoagulante se asoció con un menor riesgo de mortalidad hospitalaria (cociente de riesgos instantáneos ajustado 0,86 por día, IC del 95 %: 0,82–0,89) (19).

### **Reperusión**

Representa el tratamiento indicado en pacientes con TEP aguda sintomática de riesgo alto (inestables hemodinámicamente) y en pacientes de riesgo intermedio-alto que se deterioran hemodinámicamente tras el inicio de la terapia anticoagulante (16).

Los tratamientos de reperusión pueden ser sistémicos y locales. La reperusión sistémica se hace a través de la administración de fibrinolíticos a dosis completas o reducidas. La reperusión local comprende la embolectomía quirúrgica y la colocación de un catéter dirigido al sitio de obstrucción para realizar trombectomía percutánea, fibrinólisis local o ambas.

### **Trombolisis sistémica**

La trombolisis constituye el tratamiento de primera elección en pacientes con TEP e inestabilidad hemodinámica (Piñar G et al., 2021), este actúa más rápidamente en la obstrucción pulmonar comparado con la HNF sola; esta mejoría se acompaña de una reducción de la dilatación del ventrículo derecho en la ecocardiografía (7).

El mayor beneficio se observa cuando el tratamiento se inicia en las primeras 48 horas desde la aparición de los síntomas, aunque la trombolisis aún puede ser útil para pacientes que han tenido síntomas durante 6-14 días (7).

### **Reperusión mecánica.**

Se basa en la introducción de un catéter en las arterias pulmonares por vía femoral teniendo como objetivo la fragmentación mecánica o la aspiración de trombos o, más frecuentemente, para la técnica combinada de fragmentación de trombos con la administración local de una dosis reducida de trombolíticos (7).

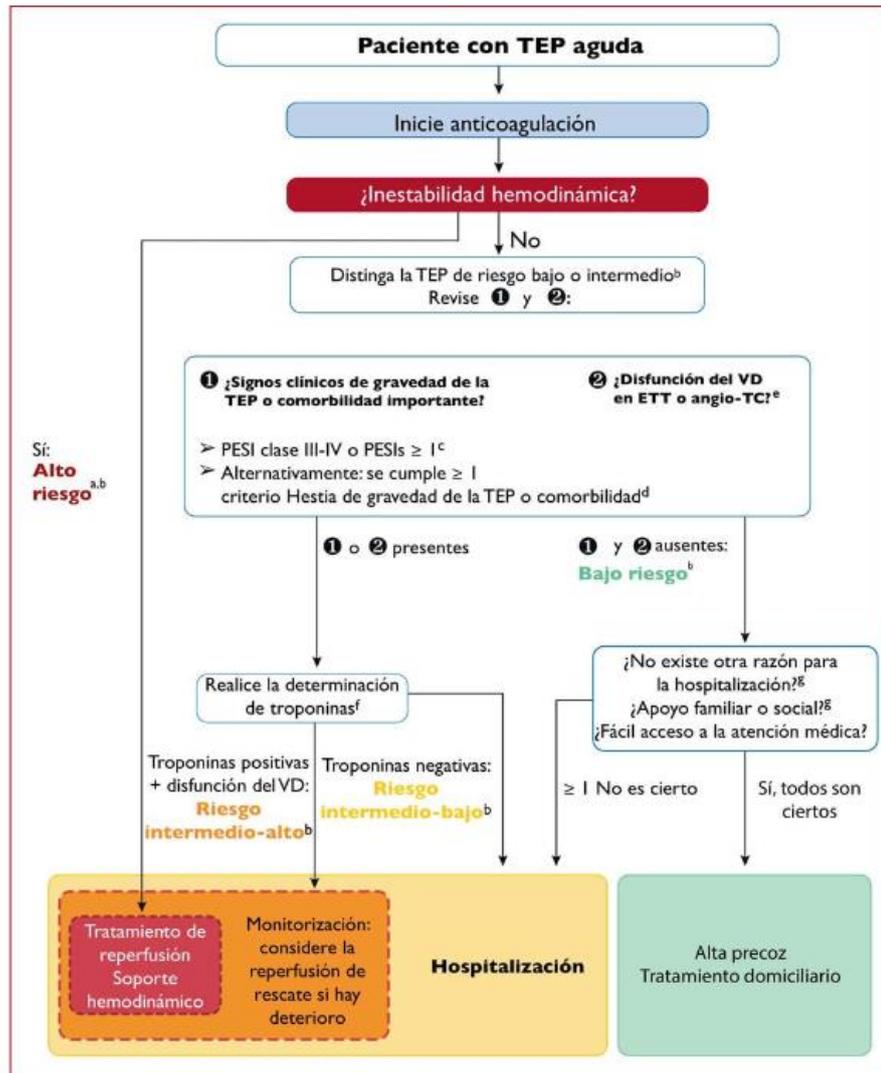
La Sociedad Española de Neumología sugiere la trombectomía percutánea, fibrinólisis local o ambas, o fibrinólisis sistémica a dosis reducida en pacientes con TEP aguda sintomática con indicación de reperfusión que tengan contraindicaciones relativas para el uso de fibrinólisis sistémica a dosis completas; así mismo, sugiere la reperfusión mediante embolectomía quirúrgica o la trombectomía percutánea en pacientes con TEP aguda sintomática con indicación de tratamiento de reperfusión y contraindicaciones absolutas para el uso de fibrinólisis sistémica a dosis completas (16).

### **Filtros de vena cava**

El objetivo de la interrupción de la vena cava es prevenir de forma mecánica que coágulos venosos lleguen a la circulación pulmonar. La mayoría de los dispositivos que se usan actualmente se introducen por vía percutánea y se pueden retirar después de varias semanas o meses, o permanecer en su emplazamiento durante periodos largos si fuera necesario (7).

Los resultados de los ensayos clínicos sugieren que la colocación de un filtro de vena cava inferior en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa disminuye el riesgo de recurrencia en forma de TEP, aumenta el riesgo de recurrencia en forma de TVP y no modifica la mortalidad (16), por ende, las indicaciones potenciales para su colocación son la enfermedad tromboembólica venosa y la contraindicación absoluta para el tratamiento anticoagulante, la TEP recurrente a pesar de una anticoagulación adecuada y la profilaxis primaria para pacientes con enfermedad tromboembólica venosa de riesgo alto (7).

### **Tabla 3. Estrategia de tratamiento de embolia pulmonar aguda.**



### Discusión

Sin embargo, no se encontraron diferencias en las puntuaciones de Wells y Ginebra y los factores de riesgo tradicionales entre los grupos de pacientes con y sin tromboembolia pulmonar, en cuanto a los pacientes con tromboembolia pulmonar, el 95.7 % fue considerado de baja probabilidad por el puntaje de Wells, además, según la puntuación de Wells o Ginebra, ninguno de los pacientes fue clasificado como de alta probabilidad de tromboembolia pulmonar; por lo tanto, estas puntuaciones no mostraron valor predictivo para la aparición de tromboembolia pulmonar (OR: 1,084, IC 95% 0,841-1,396, p = 0,533; OR: 1,023, IC 95% 0,869-1,205, p = 0,784, respectivamente) (5).

La taquipnea y el empeoramiento de la función respiratoria durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 deben hacer sospechar de la coexistencia de Tromboembolia Pulmonar; en quienes, ante la posibilidad diagnóstica no se debe demorar el inicio de la terapia anticoagulante.

La evidencia muestra relación entre la prevalencia de tromboembolia pulmonar en pacientes con la COVID-19 y la severidad de dicha infección; así, Ooi MWX et al., 2020 (3) encontraron que la mitad de los pacientes de su estudio con infección por SARS CoV2 categorizada como moderada, grave y muy grave (27/54) tenían tromboembolia pulmonar, mientras que solo el 17 % (5/30) de los pacientes con pulmones normales o enfermedad leve tenían tromboembolia pulmonar. El 84 % (27/32) de los pacientes positivos para TEP tenían una gravedad de la enfermedad de puntuación moderada o superior ( $p = 0,005$ ) (3).

Lo descrito ha sido motivo de investigación de varios metaanálisis, en una serie de 184 pacientes con COVID-19 admitidos en tres UCI, 25 (13,6 %) sufrieron tromboembolia pulmonar, dato similar a otra serie de 150 pacientes admitidos en otras cuatro UCI, de los cuales (16,7 %) presentaron tromboembolia pulmonar. En el otro extremo, una serie de pacientes admitidos en las plantas de Medicina Interna de un hospital mostró una incidencia de tromboembolia pulmonar de 6,2 %. Así pues, con estos análisis se establece que alrededor de un 6 % de los pacientes ingresados por COVID-19 pueden sufrir tromboembolia pulmonar, subiendo hasta el 13-17 % en los casos críticos en la UCI (9)

### **Conclusiones**

La pandemia de COVID-19 se asocia con un mayor riesgo de tromboembolia pulmonar. Este riesgo parece aumentar una o dos semanas después de la infección. Durante el período pandémico, la TEP afecta a pacientes con un perfil clínico diferente al establecido previamente y las reglas de predicción clínica representan una baja utilidad en pacientes infectados por SARS CoV, ante quienes, la sospecha diagnóstica, la elevación permanente del dímero D mientras el resto de biomarcadores alterados tienden al descenso, y el deterioro de la función respiratoria, nos deben guiar ante el posible diagnóstico de Tromboembolia pulmonar en el paciente con la COVID-19.

**Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores:** La autora declara haber contribuido en idea original, parte metodológica revisión sistemática, redacción del borrador y redacción del artículo.

### **Revisión por pares**

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista CIENCIA ECUADOR.

### **Financiamiento**

Se trabajó con recursos propios de los autores.

### **Conflicto de Intereses**

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

### Bibliografía

1. Chen J., Wang X., Zhang S., Lin B., Wu X., Wang Y., Wang X., Yang M., Sun J., Xie Y., 2020 Jan-Dec, Characteristics of Acute Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 Associated Pneumonia From the City of Wuhan, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* Volume 26: 1-8. doi: 10.1177/1076029620936772. PMID: 32726134; PMCID: PMC7391435
2. Fauvel C., Weizman O., Trimaille A., Mika D., Pommier T., Pace N., Douair A., Barbin E., Fraix A., Bouchot O., Benmansour O., Godeau G., Mecheri Y., Lebourdon R., Yvorel C., Massin M., Leblon T., Chabbi C., Cugney E., Benabou L, Aubry M., Chan C., Boufoula I, Barnaud C., Bothorel L., Duceau B., Sutter W., Waldmann V., Bonnet G., Cohen A., Pezel T., 2022 agosto 21, Embolia pulmonar en pacientes con COVID-19: un estudio de cohorte multicéntrico francés, *European Heart Journal* , volumen 41, número 32, páginas 3058 3068, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500>
3. Franco-López A., Escribano Poveda J., Gilabert N., 2020 Junio, Tromboembolismo Pulmonar en los pacientes con COVID-19. Angiografía con tomografía computarizada: resultados preliminares, *Volumen 5 Numero 6 pp 616-630 JUNIO*, DOI: 10.19230/jonnpr.3689
4. García-Lledó A., Del Palacio-Salgado M., Álvarez-Sanz C., Pérez-Gil MM., CruzDíaz Á., 2022 Jun-Jul, Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas [Pulmonary embolism during SARS-CoV-2 pandemic: clinical and radiological features]. *Revista Clínica Española*.;222(6):354-358. Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2021.01.001. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33495655; PMCID: PMC7816576.
5. García-Ortega A., Oscullo G., Calvillo P., López-Reyes R., Méndez R., GómezOlivas J., Bekki A., Fonfría C., Trilles-Olaso L., Zaldívar E., Ferrando A., Anguera G., Briones-Gómez A., Reig-Mezquida J., Feced L., González-Jiménez P., Reyes S., Muñoz-Núñez C., Carreres A., Gil R., Morata C., Toledo-Pons N., Martí-Bonmati L., Menéndez R., Martínez-García A., 2021, Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients hospitalized for COVID-19 infection, *Journal of Infection*, Volume 82, Issue 2, Pages 261-269, ISSN 0163-4453, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.003>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445321000074>)
6. Gil Mosquera M., Fernández-Ruiz M., Sanz Rodríguez E., Mata Martínez A., Ibáñez Sanz L., Muñoz Martín D., Bisbal Pardo O., Martínez Chamorro E., 2022 Mar 11, Prediction of pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 infection, *Medicina Clínica (Barcelona)*;158(5):206-210. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.03.028. Epub 2021 May 7. PMID: 34083070; PMCID: PMC8103176.
7. Klok F., Kruip M., Van der Meer N., Arbous M., Gommers D., Kant K., Kaptein F., Van Paassen J, Stals M., Huisman M., Endeman H., 2020, Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19, *Thrombosis Research*, Volume 191, Pages 145-147, ISSN 0049-3848, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301201>)
8. Láinez-Ramos-Bossini AJ., Moreno-Suárez S., Pérez-García MC., Gálvez-López R.,

- Sanz FG., Rivera-Izquierdo M., 2020 Sep 29, Acute pulmonary embolism: appropriateness of emergency department management according to clinical guidelines. *Radiologia (Engl Ed)*.:S0033-8338(20)30111-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2020.06.004. Epub ahead of print. PMID: 33008620.
9. Larrea Idrovo M., Ulloa Vallejo L., Vera Portilla L., Mendoza Zambrano S., 2022, Embolismo Pulmonar en Covid, *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*, páginas 224 – 234, DOI: 10.26820/recimundo/6.(4).octubre.2022.224-234, URL: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1837>
10. Lobo J., Alonso S., Arenas J., Domenech, Escribano P., Fernández-Capitán C., JaraPalomares L., Jiménez S., Lázaro M., Lecumberri R., Monreal M., Ruiz-Artacho P., Jiménez D., 2022, Consenso multidisciplinar para el manejo de la tromboembolia de pulmón, *Archivos de Bronconeumología* , 58: 246-254.
11. Mestre-Gómez B., Lorente-Ramos RM., Rogado J., Franco-Moreno A., Obispo B., Salazar-Chiriboga D., Saez-Vaquero T., Torres-Macho J., Abad-Motos A., CortinaCamarero C., Such-Diaz A., Ruiz-Velasco E., Churrucá-Sarasqueta J., Muñoz-Rivas N., Infanta Leonor Thrombosis Research Group., 2021 Jan, Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2021) Vol.:(1234567890) 51:40–46. doi: 10.1007/s11239-020-02190-9. PMID: 32613385; PMCID: PMC7327193.
12. Moreno G., Carbonell R., Bodí M., Rodríguez A., 2020, Revisión Sistemática sobre la utilidad pronóstica del Dímero – D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19, *Medicina Intensiva* 45: 42-55 DOI: 10.1016/j.medin.2020.06.006
13. Motta-Ramírez G., 2017 jul, Diagnóstico de tromboembolia pulmonar mediante angiotomografía computada, *Anales de Radiología México*; 16(3):227-250.
14. Mouhat B., Besutti M., Bouiller K., Grillet F., Monnin C., Ecarnot F., Behr J., Capellier G., Soumagne T., Pili-Floury S., Besch G., Mourey G., Lepiller Q., Chirouze C., Schiele F., Chopard R., Meneveau N., 2020 Oct 22, Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients, *European Respiratory Journal*;56(4):2001811. doi: 10.1183/13993003.01811-2020. PMID: 32907890; PMCID: PMC7487272.
15. Ooi MWX., Rajai A., Patel R., Gerova N., Godhamgaonkar V., Liong SY, 2020 Nov, Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography - Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer. *European Journal of Radiology* 132 (2020) 109336. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109336. PMID: 33069986; PMCID: PMC7537636.
16. Piñar G., Abarca V., Moya S., 2021, Diagnóstico y manejo actualizado del tromboembolismo pulmonar agudo, *Revista Médica Sinergia*, Vol 6, Núm 1.
17. Polo Friz H., Gelfi E., Orenti A., Motto E., Primitz L., Donzelli T., Intotero M., Scarpazza P., Vighi G., Cimminiello C., Boracchi P, 2021 Aug, Acute pulmonary embolism in patients presenting pulmonary deterioration after hospitalisation for noncritical COVID-19, *Internal Medical Journal*; 51(8):1236-1242. doi: 10.1111/imj.15307. PMID: 33834578; PMCID: PMC8251288.
18. Revel MP., Beeker N., Porcher R., Jilet L., Fournier L., Rance B., Chassagnon G., Fontenay M., Sanchez O.; AP-HP /Universities/Inserm COVID-19 research collaboration, AP-HP Covid CDR Initiative, 2022 Jan 7, What level

- of D-dimers can safely exclude pulmonary embolism in COVID-19 patients presenting to the emergency department?, *European Radiology*, 32:2704–2712. doi: 10.1007/s00330-021-08377-9. PMID: 34994845; PMCID: PMC8739682.
19. Silva BV., Jorge C., Plácido R., Mendonça C., Urbano ML., Rodrigues T., Brito J., Da Silva PA., Rigueira J., Pinto FJ., 2021 Dec, Pulmonary embolism and COVID-19: A comparative analysis of different diagnostic models performance, *American Journal of Emergency Medicine.*;50:526-531. doi: 10.1016/j.ajem.2021.09.004. PMID: 34547695; PMCID: PMC8423667.
20. Sociedad Española de Cardiología: Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing H., Harjola V., Huisman M., Humbert M., Jennings C., Jiménez D., Kucher N., Lang, Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ninle F., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J., 2020 Junio, Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda, *Revista Española de Cardiología*, páginas 497.e1-497.e58, Vol.73.Núm.6. DOI: 10.1016/j.recesp.2019.12.030
21. Tuck AA., White HL., Abdalla BA., Cartwright GJ., Figg KR., Murphy EN., Pyrke BC., Reynolds MA., Taha RM., Haboubi HN, 2021 Mar . To scan or not to scan - Ddimers and computed tomography pulmonary angiography in the era of COVID-19, *Clinical Medicine 2021 Vol 21, No 2: e155–60.* doi: 10.7861/clinmed.2020-0664. PMID: 33593831; PMCID: PMC8002780.
22. Woller SC., De Wit K., Robert-Ebadi H., Masias C., Klok FA., Den Exter PL., Morange PE., Castelli D., Hansen JB, 2022 Aug 26, A systematic review of biomarkers among hospitalized patients with COVID-19 predictive of venous thromboembolism: A communication from the Predictive and Diagnostic Variables Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Res Pract Thromb Haemost.*; 6(6):e12786. doi: 10.1002/rth2.12786. PMID: 36032214; PMCID: PMC9412137.