

Tromboembolismo pulmonar agudo en tiempos de SARS-CoV-2: diagnóstico y tratamiento

Acute pulmonary embolism in times of SARS-CoV-2: Diagnostic and therapeutic management

Cristhian E. Scatularo^{1*}, Juan Farina², Ignacio M. Cigalini³, Gonzalo Pérez², Fernando S. Wyss⁴, Clara Saldarriaga⁵ y Adrián Baranchuk⁶, en representación del Grupo Líderes Emergentes de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)

¹Servicio de Cardiología, Sanatorio de la Trinidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina; ²Servicio de Cardiología, Clínica Olivos, Buenos Aires, Argentina; ³Servicio de Cardiología Intervencionista y Hemodinamia, Sanatorio de los Arcos, Buenos Aires, Argentina; ⁴Unidad de Cardiología, Servicios y Tecnología Cardiovascular, Ciudad de Guatemala, Guatemala; ⁵Servicio de Cardiología Clínica CardioVID, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; ⁶Division of Cardiology, Kingston Health Science Center, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

Resumen

Existe una clara relación entre la infección por el nuevo coronavirus 2 y el diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa, como consecuencia del desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica debido a la activación de la cascada de la coagulación. Se presenta en el 90% de los pacientes con formas graves de la infección, lo que revela la presencia de microtrombosis y macrotrombosis intravascular pulmonar. Esto sugiere un posible beneficio clínico de la aplicación de una tromboprofilaxis adecuada al riesgo clínico de cada paciente. Asimismo, la sospecha de enfermedad tromboembólica venosa en el contexto de esta pandemia representa un reto diagnóstico debido a la existencia de similitudes entre ambas alteraciones en varios aspectos. Debe tenerse en cuenta que el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo no excluye la posibilidad de infección viral. La valoración de pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar agudo en el contexto de la pandemia debe ser eficaz para establecer un diagnóstico y tratamiento con rapidez, a fin de reducir la morbilidad y mortalidad adjuntas, sin que ello eleve el riesgo de infección para los profesionales de la salud y otros pacientes.

Palabras clave: Embolia pulmonar. Infecciones por coronavirus. COVID-19. Trombosis.

Abstract

There is a clear association between novel coronavirus 2 infection and the diagnosis of venous thromboembolic disease, as a consequence of the development of a systemic inflammatory response syndrome due to the activation of the coagulation cascade. It occurs in 90% of patients with severe forms of the infection, evidencing the presence of pulmonary endovascular micro and macro thrombosis. This suggests a possible clinical benefit of thromboprophylaxis according to the patient's clinical risk. The suspicion of venous thromboembolic disease in the context of this pandemic represents a diagnostic challenge due to the co-existence of similarities between both conditions in several different aspects. It should be noted that the diagnosis of acute pulmonary embolism does not exclude the possibility of simultaneous viral infection. The evaluation of patients with

Correspondencia:

*Cristhian E. Scatularo

E-mail: emmanuelscatularo@gmail.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 25-05-2020

Fecha de aceptación: 05-06-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000251

Disponible en internet: 02-10-2020

Arch Cardiol Mex. 2021;91(Supl):55-63

www.archivoscardiologia.com

suspected acute pulmonary embolism in the context of the pandemic should be optimized in order to implement a rapid diagnosis and treatment to reduce the associated morbidity and mortality. This will help reducing infectious risk for health-care professionals and other patients.

Key words: Pulmonary embolism. Coronavirus infections. COVID-19. Thrombosis.

Introducción

El nuevo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), agente causante de una neumonía viral severa (COVID-19), tiene una letalidad elevada en pacientes de alto riesgo clínico como consecuencia de complicaciones cardiovasculares, en especial en mayores de 65 años o con antecedentes de enfermedad cardiovascular, afección renal crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹⁻³.

La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en estos pacientes no se ha establecido con claridad aún, aunque se conoce su sólida relación con otras infecciones virales graves⁴⁻⁶. En individuos con COVID-19 grave se ha identificado tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo durante la hospitalización del 20.6%⁷ con una incidencia acumulada de ETEV del 27%⁶. Se han notificado múltiples casos de pacientes que corroboran este nexo, con consecuencias clínicas deletéreas y mala evolución^{8,9}.

Estas complicaciones trombóticas se sustentan en el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y la activación de la cascada de la coagulación en el 90% de los pacientes con COVID-19 grave¹⁰. Las necropsias practicadas en individuos muertos por COVID-19 han demostrado microtrombosis y macrotrombosis intravasculares pulmonares agregadas a los hallazgos típicos del Síndrome de dificultad respiratoria aguda severa (SARS, *Severe Acute Respiratory Syndrome*)¹¹, lo que sugiere un posible beneficio clínico de los anticoagulantes en dosis profiláctica o anticoagulante. En fecha reciente, la revisión de 12 casos letales de COVID-19 mostró que el 58% de las necropsias tenía trombosis venosa profunda (TVP), no sospechada en clínica, y el 33% murió por TEP¹².

En esta revisión se describen diversos aspectos del diagnóstico y tratamiento del TEP durante esta pandemia con la finalidad de facilitar la atención de estos complejos pacientes.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica internacional de los artículos publicados en las bases de datos MEDLINE, PubMed y EMBASE. La selección de los artículos se

efectuó en función de los siguientes criterios: estudios con metodología cualitativa y cuantitativa, informes de casos, revisiones bibliográficas y declaraciones de instituciones profesionales y sociedades científicas. Se excluyeron los estudios efectuados fuera del ámbito hospitalario (debido al tratamiento intrahospitalario del padecimiento) y los estudios no accesibles a la totalidad del texto. El grupo de autores evaluó las publicaciones identificadas y se identificó información adicional en las referencias bibliográficas de cada publicación.

La búsqueda bibliográfica se basó en la obtención de documentación que suministrara información del tratamiento actualizado y global del TEP y el COVID-19, en particular en pacientes adultos hospitalizados. Para ello se dividió la búsqueda inicial en dos grandes bloques: tratamiento global del TEP (diagnóstico y atención) y tratamiento del COVID-19 (sobre todo en relación con la aparición de fenómenos trombóticos en casos graves).

Las palabras clave utilizadas se eligieron de acuerdo con las terminologías MeSH y DeCS: “embolia pulmonar”, “infecciones por coronavirus”, “trombosis” y “telemedicina” en español, y “pulmonary embolism”, “coronavirus infections”, “thrombosis” y “telemedicine” en inglés.

Del total de referencias encontradas, se seleccionaron 63 documentos de interés: 6 casos clínicos o series de casos, 24 estudios observacionales, 1 estudio de intervención aleatorizado, 11 revisiones bibliográficas, 7 revisiones sistemáticas, 1 metaanálisis, 10 artículos de posición de sociedades científicas, y 3 editoriales o artículos de opinión.

Consideraciones diagnósticas del TEP durante la pandemia por SARS-CoV-2

La sospecha de TEP 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.

En personas con COVID-19 debe considerarse la presencia concomitante de TEP agudo ante empeoramiento respiratorio inesperado, ausencia de cambios radiológicos significativos, taquicardia sinusal inexplicable, hipotensión

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre TEP y COVID-19

	TEP	COVID-19 grave
Clínica		
Fiebre	Casi nunca presente/+ (infarto pulmonar)	+++
Vía respiratoria superior	Sin síntomas	Síntomas + (incluidas ageusia y anosmia)
Signos de TVP	Casi siempre presentes	Ausentes (no son excluyentes)
Laboratorio		
Dímero D	+	-/+++
PCR y ferritina	-/+	+++
Linfopenia	Casi nunca presente	Casi siempre presente (+++)
Troponina	-/++ (estratificación de riesgo)	-/+ (miocarditis por COVID-19)
BNP y proBNP	-/+ (estratificación de riesgo)	-/+ (¿insuficiencia cardíaca adjunta?)
Radiografía de tórax	Normal (baja sensibilidad) Signos de Fleischner, Westermark o Hampton	Normal (baja sensibilidad) Opacidades reticulares, consolidaciones
Tomografía de tórax		
Ventana pulmonar	Normal Áreas de hipodensidad vascular Infarto pulmonar (consolidación en cuña)	Vidrio esmerilado periférico bilateral + posibles engrosamientos pleurales + posibles consolidaciones focales
Angiotomografía pulmonar	TEP visible (trombo visible) Dilatación VD, índice VD/VI ≥ 1	Sin alteraciones (casi nunca se identifica la microtrombosis local inflamatoria)
Ecografía Doppler		
Ecocardiografía (VD)	-/+ (dilatación/discinesia VD, índice VD/VI ≥ 1)	-/+ (alteración del VI en miocarditis)

TEP: tromboembolismo pulmonar agudo; COVID-19: enfermedad por coronavirus-19; TVP: trombosis venosa profunda; PCR: proteína C reactiva; BNP: péptido natriurético cerebral; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

o choque no atribuible a taquiarritmia, hipovolemia o sepsis, nuevos cambios indicativos de TEP en el electrocardiograma¹³ o aparición de signos de TVP. Los métodos de imágenes confirmatorios de TEP son fundamentales para establecer el diagnóstico.

Asimismo, en individuos con disnea o insuficiencia respiratoria, en los que se diagnostica TEP inicial, debe considerarse siempre la posibilidad de infección viral subyacente, sobre todo ante síntomas de vías respiratorias superiores, fiebre o imágenes tomográficas consistentes con infección viral. Si la gravedad de la inestabilidad hemodinámica o la insuficiencia respiratoria en pacientes con diagnóstico de TEP no pueden explicarse completamente por la carga trombótica en la angiotomografía pulmonar (angio-TC) o la afectación de la función del ventrículo derecho (VD) en el ecocardiograma transtorácico (ETT), debe descartarse también la infección por SARS-CoV-2 de modo simultáneo.

La **tabla 1** muestra los aspectos esenciales del diagnóstico diferencial de ambas anomalías. En las **figuras 1 y 2** se describen los algoritmos diagnósticos del TEP en pacientes con estabilidad e inestabilidad hemodinámicas en el contexto del COVID-19.

Sospecha clínica inicial

- **Clínica:** los pacientes con COVID-19 muestran con frecuencia fiebre, síntomas de vías respiratorias superiores (incluidas anosmia y ageusia), mialgias y artralgias difusas, disnea de rápida progresión, insuficiencia respiratoria, taquicardia (sinusal u otra taquiarritmia), descompensación hemodinámica e incluso hemoptisis^{1-3,14-17}. El empeoramiento de la insuficiencia respiratoria o la descompensación hemodinámica en pacientes infectados, o el desarrollo de signos de TVP, alertan sobre la aparición de TEP.
- **Factores de riesgo:** los pacientes considerados como población de riesgo para formas graves de COVID-19 (insuficiencia cardíaca, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias activas y otras afecciones crónicas, edad mayor de 65 años, inmunosupresión, entre otros) también tienen riesgo aumentado de TEP¹⁷. Un viaje prolongado (sobre todo a zonas de circulación comunitaria del SARS-CoV-2), el antecedente de ETEV, las operaciones o una hospitalización prolongada recientes elevan la probabilidad de embolia pulmonar¹⁷⁻¹⁹.
- **Anomalías de la coagulación:** los trastornos hemostáticos en pacientes con COVID-19 grave incluyen trombocitopenia leve y dímero D (DD)

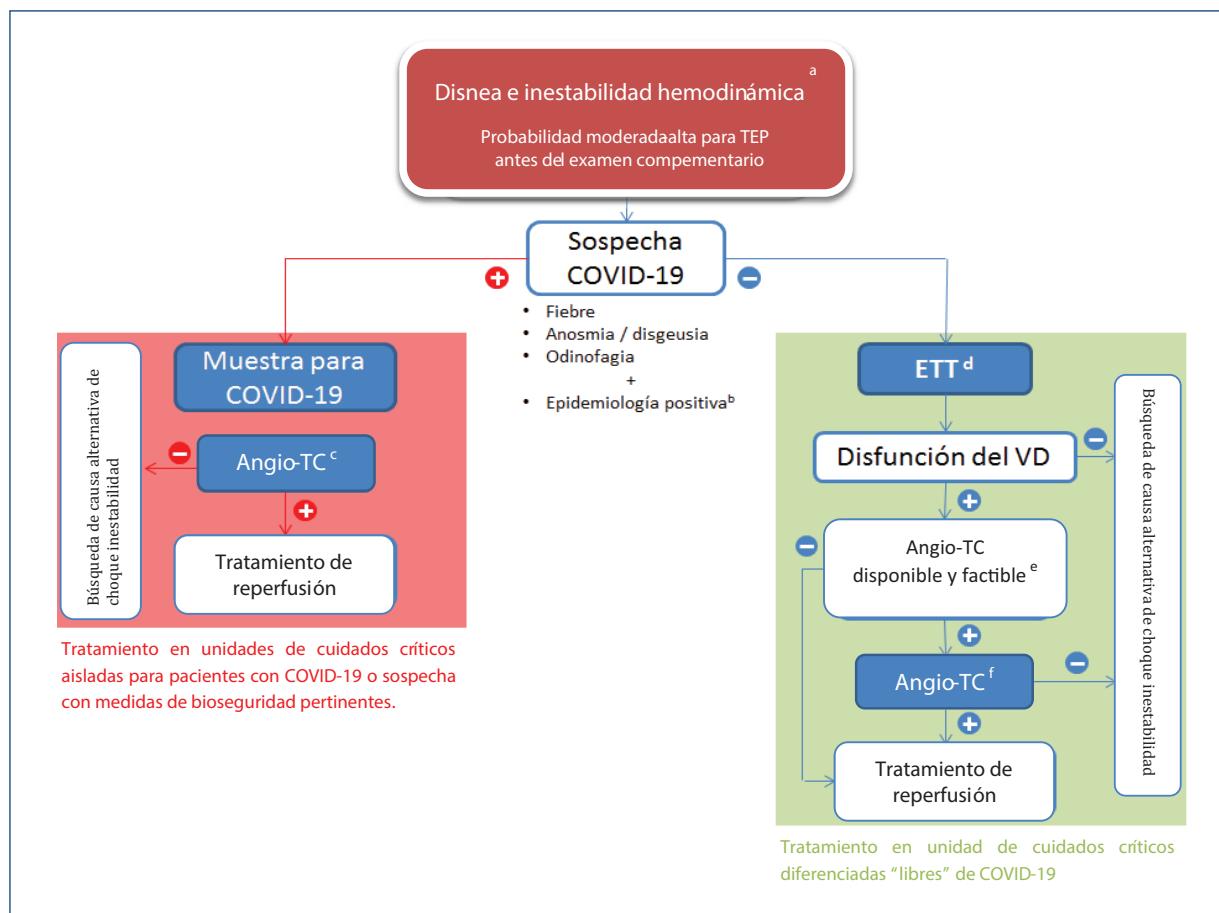


Figura 1. Algoritmo terapéutico en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

^aParo cardiorrespiratorio, choque (TAS < 90 mmHg a pesar de precarga adecuada con hipoperfusión tisular) o hipotensión persistente (TAS < 90 mmHg o caída de la TAS ≥ 40 mmHg por > 15 min) no causada por arritmia, hipovolemia o sepsis.

^bResidencia en zonas con circulación comunitaria, historial de viaje a éstas o contacto con casos confirmados en los últimos 14 días. La definición de caso sospechoso puede variar cada país, por lo que cada centro debe regirse por las recomendaciones locales.

^cSe sugiere priorizar la angio-TC respecto del ETT en pacientes con sospecha de COVID-19 a fin de valorar de modo conjunto el parénquima pulmonar.

^dPriorizar búsqueda de alteraciones del VD. Puede considerarse el Doppler venoso de miembros inferiores para detectar TVP.

^eFactibilidad por la inestabilidad clínica del paciente, la disponibilidad o la capacidad de respuesta del hospital durante la pandemia.

^fValorar de forma simultánea alteraciones del parénquima pulmonar indicativas de COVID-19 para determinar casos sospechosos oligosintomáticos.

aumentado hasta 3.5 veces o más respecto del máximo valor normal, así como una prolongación del tiempo de protrombina y un acortamiento del tiempo parcial de tromboplastina activada^{4,20-26}. La coagulación intravascular diseminada por COVID-19 grave se vincula con un desenlace adverso⁴. Estos cambios hemostáticos son consecuencia de la tormenta de citocinas y el desarrollo de trombosis microvascular y macrovascular en el contexto del SIRS, aunque no se descarta un efecto viral directo o secundario a anticuerpos que reaccionan en forma cruzada

con factores de la coagulación, o incluso consecuencia del daño hepático resultante²⁷⁻²⁹.

– **Dímero D:** los pacientes con COVID-19 grave, con o sin desarrollo de TEP como complicación trombótica, experimentan elevación del DD y en todos los casos es un marcador de evolución desfavorable^{4,25}. Aunque la mayoría de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 tiene DD por debajo de 1,000 ng/ml^{14,15}, algunos informes sugieren que valores muy elevados se relacionan sólidamente con la coexistencia de TEP, por lo que podría tratarse de uno de los criterios

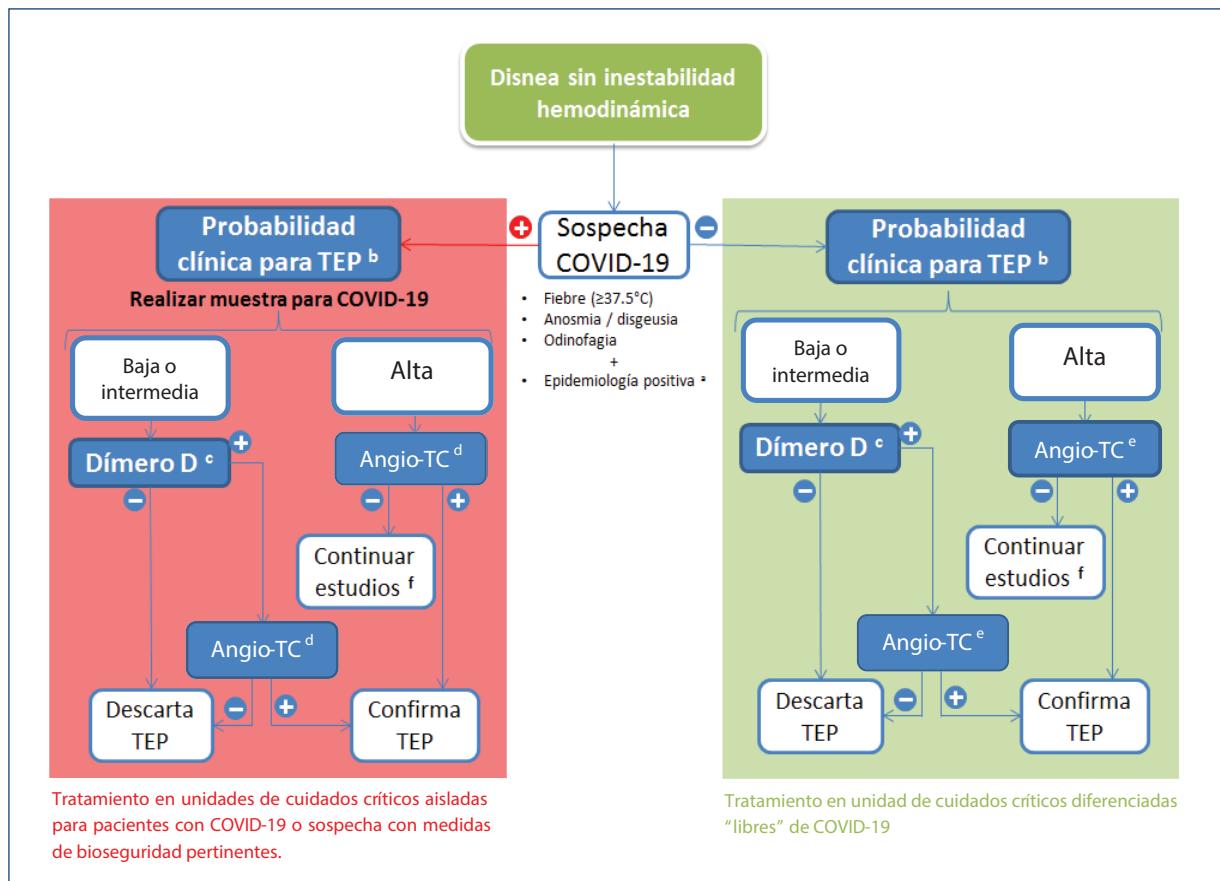


Figura 2. Algoritmo terapéutico en pacientes con estabilidad hemodinámica.

^aResidencia en zonas con circulación comunitaria, historial de viaje a éstas o contacto con casos confirmados en los últimos 14 días. La definición de caso sospechoso puede variar en cada país, por lo que cada centro debe regirse por las recomendaciones locales.

^bSegún juicio clínico o escalas validadas antes de la prueba (Wells o Ginebra).

^cSi el DD del hospital es de moderada sensibilidad, debe restringirse este paso a pacientes sólo de baja probabilidad.

^dValorar alteraciones del parénquima pulmonar indicativas de COVID-19.

^eValorar alteraciones del parénquima pulmonar indicativas de COVID-19 para determinar casos sospechosos oligosintomáticos.

^fEn caso de angiotomografía pulmonar negativa en pacientes con alta probabilidad clínica, considerar pruebas de imagen adicionales.

para establecer una profilaxis antitrombótica de alta intensidad o incluso anticoagulación en casos confirmados de infección viral con DD elevado (un DD > 3.5 veces su valor máximo normal se vincula con un riesgo 18 veces superior de mortalidad)²⁵. En ese sentido, el DD en límites normales puede descartar TEP como complicación trombótica debido a su elevado valor predictivo negativo^{18,30}. Se recomienda el uso de un umbral de DD de acuerdo con la probabilidad anterior a la prueba o la edad para obtener una especificidad mayor^{18,31}.

– Punto de corte regular: 0.5 mg/L

– Punto de corte de alta probabilidad antes de la prueba: 1 mg/L

– Punto de corte ajustado por edad: edad $\times 0.01$ mg/L (pacientes > 50 años)

– **Marcadores de inflamación:** la infección por SARS-CoV-2 cursa muchas veces con linfopenia y elevación de marcadores inflamatorios, como proteína C reactiva, ferritina, lactato deshidrogenasa e interleucina 6 como efecto del SRIS grave, los cuales se correlacionan con requerimiento de ventilación mecánica y muerte³²⁻³⁴. Estos pacientes con formas graves de la infección tienen mayor probabilidad de sufrir complicaciones con TEP⁴⁻¹⁰.

2. Métodos complementarios diagnósticos: algunos estudios de imágenes, en particular la angiotomografía y la ecografía Doppler para descartar TVP, pueden

ser imposibles en pacientes con SDRA y posición prona. En estos casos graves, la disfunción sistólica del VD en el ETT puede ser un hallazgo sensible para determinar el diagnóstico de TEP³⁵.

– **Angiotomografía:** es fundamental para el diagnóstico temprano del TEP en pacientes con COVID-19, ya que determina un cambio en la atención terapéutica al detectar trombos macroscópicos intravasculares^{18,36}. La valoración del parénquima pulmonar permite detectar compromiso neumónico viral, con áreas en vidrio esmerilado o consolidación difusa en forma bilateral³⁷. Ante una sospecha clínica elevada de TEP, TVP o trombosis de catéteres, pese a una adecuada tromboprofilaxis en pacientes infectados con SARS-CoV-2, y en especial cuando no es posible realizar estudios para su confirmación, debe iniciarse anticoagulación empírica.

– **Centellograma de ventilación/perfusión:** se recomienda evitar o diferir hasta que no exista riesgo de transmisión viral en el paciente con COVID-19 o sospecha de él. Si es necesario este estudio, se recomienda valorar sólo la perfusión pulmonar, a fin de delinear dos o más defectos segmentarios en los campos pulmonares³⁸.

– **Radiografía de tórax:** tiene baja sensibilidad para ambas anomalías. En pacientes con neumonía por COVID-19 pueden identificarse opacidades reticulares y regiones de atenuación en vidrio esmerilado de predominio periférico^{37,39}. En ocasiones, en individuos con TEP, pueden hallarse alguno datos específicos como los signos de Fleischner (agrandamiento de la arteria pulmonar), Westermark (oligohemia regional) y Hampton (consolidación pulmonar basal sin broncograma aéreo y elevación diafragmática)^{18,40}.

– **Ecografía Doppler:** el TEP afecta con frecuencia la función o diámetros del VD o induce hipertensión pulmonar aguda, por lo que el ecocardiograma tiene especial importancia diagnóstica en el TEP con inestabilidad hemodinámica en pacientes con COVID-19¹⁸. La TVP en la ecografía Doppler venosa de miembros inferiores sustenta este diagnóstico¹⁸.

3. Estratificación del riesgo:

– **Troponina y BNP:** sólo se justifica su prescripción en pacientes con infección por SARS-CoV-2 cuando se sospechen complicaciones cardiovasculares de éste; es un marcador de mal pronóstico⁴¹⁻⁴³, en particular si se diagnosticó TEP como una de esas posibles complicaciones (estratificación del riesgo del episodio embólico)¹⁸.

– **Ecocardiograma:** en la medida que no modifique la conducta clínica del caso (pacientes con TEP y riesgo clínico bajo), se recomienda diferir este estudio hasta que el riesgo de infección lo permita para reducir el contagio del personal que realiza el estudio complementario⁴⁴.

Consideraciones terapéuticas del TEP durante la pandemia por SARS-CoV-2

Existen algunas consideraciones terapéuticas que deben tenerse en cuenta durante la pandemia a fin de disminuir la morbilidad del TEP y reducir al mínimo el riesgo de infección y contagio en el personal de salud, otros pacientes y los familiares.

1. **Anticoagulación:** tanto para la etapa aguda del TEP como para su tratamiento ambulatorio es aconsejable seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica¹⁸.

En la etapa aguda del TEP se recomienda priorizar las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), dado que no requieren una estricta vigilancia del coagulograma, y con ello reducir el contacto del personal de salud ante un caso sospechoso o confirmado de COVID-19. Además, no se han detectado hasta la fecha interacciones farmacológicas entre las HBPM o la heparina sódica y los fármacos administrados para el tratamiento del COVID-19 (ritonavir, lopinavir)⁴⁵⁻⁴⁷. En caso de trombocitopenia inducida por heparina, el fondaparinux es una opción terapéutica¹⁸.

En cuanto a la anticoagulación ambulatoria, los anticoagulantes orales directos (ACOD) no requieren vigilancia de su eficacia y por ende reducen el riesgo de diseminación viral relacionado con la consulta ambulatoria, a diferencia de lo que sucede con los antagonistas de la vitamina K. Estos últimos deben reservarse para el caso de contraindicación para ACOD^{18,48}. Sin embargo, se han notificado interacciones farmacológicas con ritonavir o lopinavir, sobre todo rivaroxabán y en menor medida apixabán, ya que potencian su acción anticoagulante al inhibir a la citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la glucoproteína-P⁴⁵⁻⁴⁷.

2. **Apoyo hemodinámico:** la insuficiencia aguda del VD con bajo volumen por minuto sistémico (BVMS) es la principal causa de muerte en TEP de alto riesgo, un mecanismo fisiopatológico que puede empeorar con el COVID-19 grave y SARS (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^{18,49}. En pacientes intubados, la presión

teleespiratoria elevada tiene efectos deletéreos sobre el retorno venoso y la precarga del VD, por lo que se recomiendan valores intermedios en casos de TEP y COVID-19 grave^{18,50}. La expansión con líquidos es útil para aumentar el índice cardíaco^{18,50} y con frecuencia son necesarios los vasopresores como efecto de la vasoplejía que causa el SRIS^{18,50}. Se pueden considerar los fármacos inotrópicos (dobutamina, dopamina o levosimendán) en pacientes con BVMS^{18,50}. Si se considera el apoyo circulatorio mecánico por la resistencia a los inotrópicos y vasopresores, es preferible el sistema de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)⁵¹.

3. Trombólisis sistémica: las indicaciones para la reperfusión del TEP mediante trombolíticos sistémicos¹⁸ son similares en el contexto de la actual pandemia. En casos de COVID-19 grave con coagulación intravascular diseminada y sangrados activos, se deben valorar los riesgos y beneficios de esta terapéutica. No hay evidencia para su utilización en ausencia de ETEV demostrada.

4. Tratamiento percutáneo: las técnicas intravasculares han demostrado similar eficacia que los trombolíticos sistémicos y un mejor perfil de seguridad^{18,52,53}. Sin embargo, su indicación debe limitarse durante la pandemia a pacientes con TEP de alto riesgo y contraindicación de trombolíticos o falla de éstos^{18,54-56} para reducir el riesgo de contagio del personal de salud. En caso confirmado de COVID-19 debe evitarse o diferirse hasta que el riesgo de infección lo permita, excepto en casos de TEP con descompensación hemodinámica resistente. Las medidas de protección en la sala de hemodinamia deben establecerse según la situación epidemiológica local y la sospecha o confirmación de COVID-19 del paciente de acuerdo con recomendaciones internacionales⁵⁷⁻⁵⁹.

5. Embolectomía quirúrgica: si se considera la necesidad de optimizar los recursos en la pandemia por SARS-CoV-2, en caso de indicación de reperfusión pulmonar y contraindicación para trombolíticos sistémicos, es razonable priorizar las intervenciones intravasculares sobre el tratamiento quirúrgico debido a su menor complejidad, menor tiempo de permanencia en unidades de cuidados intensivos y hospitalización total^{18,60}.

6. Colocación de filtro de vena cava: debe considerarse en casos de TVP proximal o TEP con contraindicación absoluta para anticoagulantes, o bien con recurrencia de ETEV bajo tratamiento anticoagulante óptimo⁶¹. En casos sospechosos o confirmados de

COVID-19 se debe evitar o diferir hasta que el riesgo de infección lo permita, a menos que la tromboembolia recurrente ponga en riesgo la vida.

7. Consideraciones en el seguimiento ambulatorio: como se mencionó con anterioridad, los ACOD pueden ser los anticoagulantes de elección en el tratamiento ambulatorio. Luego del egreso institucional se recomienda establecer un seguimiento mediante un sistema de telemedicina para reducir el número de pacientes en el ámbito hospitalario^{62,63}.

Puntos de controversia: microtrombos y anticoagulación profiláctica

En pacientes con COVID-19 grave, además del aumento de la incidencia de TEP, se ha reconocido el desarrollo de trombosis *in situ* o microtrombos (también denominado síndrome tromboinflamatorio microvascular obstructivo de vasos pulmonares por COVID-19)⁶⁴⁻⁶⁶. Este fenómeno de trombosis *in situ* se vincula al parecer con la reacción inflamatoria local en la circulación pulmonar en relación con el síndrome de activación macrofágica, la desregulación de la reacción inmunitaria pulmonar a través de la inhibición de la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 generada por el virus, la desregulación habitual de la respuesta inflamatoria en pacientes ancianos y la activación relacionada de la cascada de la coagulación^{10,11,26,27,66,67}. Los informes *post mortem* revelan daño alveolar difuso, trombosis microvascular diseminada, edema e infiltración por células inflamatorias en el plano vascular pulmonar en estos pacientes^{12,66,67}. Los microtrombos podrían explicar la elevada mortalidad por SDRA en pacientes con COVID-19 grave sin TEP identificado en la angiotomografía. Es necesario profundizar en el conocimiento de estos hallazgos, ya que un tratamiento anticoagulante en dosis profiláctica de alto riesgo, o en dosis plena en ausencia de diagnóstico de TEP, podría disminuir la mortalidad de los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 y marcadores bioquímicos de trombosis sistémica muy elevados^{68,69}.

Conclusiones

La infección por SARS-CoV-2 se relaciona con el desarrollo de episodios trombóticos, como consecuencia de una activación de la cascada de la coagulación y el SRIS. El diagnóstico y el tratamiento del TEP en pacientes con COVID-19 representan un reto para los agentes de la salud con el objetivo de reducir la

morbimortalidad relacionada con la enfermedad; asimismo, es necesario disminuir el riesgo de infección, tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes y los familiares.

Financiamiento

Ninguno.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2002032.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242.
3. Chen T, Wu D, Chen H. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:p. m1091.
4. Tang N, Li D, Wang X. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020.
5. Wong RS, Wu A, To KF. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ.* 2003;326(7403):1358-1362.
6. Klok F, Kruip M, Van der Meer N. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020, Apr 10. [Epub ahead of print].
7. Poissy. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an Increased Prevalence. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430. [Epub ahead of print].
8. Ullah. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism and right-sided heart failure, JACC Case Reports. 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.008>. [Article in press].
9. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Eur Heart J.* 2020 Mar 30. pii: ehaa254. [Epub ahead of print].
10. Milbradt EB, Reade MC, Lee M. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med.* 2009;15:438-45.
11. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *medRxiv.* 2020;04:9.20054262.
12. Wichmann D, Sperhake J, Lütgehetmann M. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020; [Epub ahead of print 6 May 2020]. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
13. Digby GC, Kukla P, Zhan ZQ. The value of electrocardiographic abnormalities in the prognosis of pulmonary embolism: a consensus paper. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20(3):207-23.
14. Zhou P, Yang XL, Wang XG. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. Epub 2020.
15. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720.
17. Wu C, Chen X, Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* Published online, March 13, 2020.
18. Konstantinides SV. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Respiratory Journal.* 2019;54:3:1901647.
19. Bílöhájek J. Pulmonary embolism, part I: epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(2):129-138.
20. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
21. Yang X, Yu Y, Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-481.
22. Gao Y, Li T, Han M. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;1-6.
23. Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, Franchini M, Favaloro EJ. Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21:459-63.
24. Lippi G, Plebani M, Henry MB. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-148.
25. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876-878.
26. Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(4):297-303.
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;28:395(10229):1033-1034.
28. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. [HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/3214519/"](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/3214519/) The lancet. Gastroenterology & hepatology. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428-430.
29. Zhang Y, Xiao M, Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38.
30. Leonard-Lorant I. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology.* 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>.
31. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Investigators PES. Diagnosis of pulmonary embolism with d-Dimer. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2125-2134.
32. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-1062.
33. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation.* 2001;103:1718-20.
34. Abul Y, Karakurt S, Ozben B. C-reactive protein in acute pulmonary embolism. *J Investig Med.* 2011;59(1):8-14.
35. Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez D. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 pii: S0735-1097(20)35008-7. [Epub ahead of print].
36. Choi AD, Abbara S, Branch KR, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidance for Use of Cardiac Computed Tomography Amidst the COVID-19 Pandemic. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020 Mar 21 [Epub ahead of print].
37. Liu P, Tan X. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020;8(2):200257.
38. Zuckier LS. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *J Nucl Med.* 2020;61(5):630-631.
39. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): a pictorial review. *Clinical Imaging.* 2020;(64):35-42.
40. Moore AJE, Wachsmann J, Chamatty MR. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):225-243.
41. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis.

- Prog Cardiovasc Dis. 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4 [Epub ahead of print].
42. Januzzi JLN. Troponin and BNP use in COVID-19. *Cardiology Magazine*: American College of Cardiology. 2020.
 43. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2231-2264.
 44. Kirkpatrick JN, Grimm R, Johri AM. Recommendations for echocardiography laboratories participating in cardiac point of care cardiac ultrasound (POCUS) and critical care echocardiography training: report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(4):409-422.e4.
 45. Kumar P, Gordon LA, Brooks KM. Differential influence of the antiretroviral pharmacokinetic enhancers ritonavir and cobicistat on intestinal p-glycoprotein transport and the pharmacokinetic/pharmacodynamic disposition of dabigatran. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11):e01201-17.
 46. Stöllberger C, Finsterer J. Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Herz*. 2015;40(suppl 2):140-145.
 47. Egan G, Hughes CA, Ackman ML. Drug interactions between antiplatelet or novel oral anticoagulant medications and antiretroviral medications. *Ann Pharmacother*. 2014;48(6):734-40.
 48. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, ESC Scientific Document Group. The 2018 EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393.
 49. Lew TW, Kwek TK, Tai D. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2003;290:374-80.
 50. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112(2):e28-32.
 51. Ain DL, Albaghdadi M, Giri J. Extra-corporeal membrane oxygenation and outcomes in massive pulmonary embolism: two eras at an urban tertiary care hospital. *Vasc Med*. 2018;23:60-64.
 52. De Winter MA, Vlachojannis GJ, Ruigrok D. Rationale for catheter-based therapies in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. (2019);21(I):I16-I22.
 53. Giri J, Sista AK, Weinberg I. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current status and principles for the development of novel evidence: a scientific statement from the AHA. *Circulation*. 2019;140:e774-e801.
 54. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a metaanalysis. *JAMA*. 2014;311:2414-21.
 55. Jiménez D, Bikdeli B, Marshall PS, Tapson V. Aggressive treatment of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Clin Chest Med*. 2018;39:569-581.
 56. Jaff MR, McMurry MS, Archer SL. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the AHA. *Circulation*. 2011;123:1788-830.
 57. Romaguera R, Cruz-González I, Ojeda S. Gestión de salas de procedimientos invasivos cardiológicos durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación del Ritmo Cardíaco de la SEC. *REC Interv Cardiol*. 2020.
 58. Welt Frederick GP, Shah PB, Aronow HD. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (covid-19) pandemic: from ACC's interventional council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75: 2372-75.
 59. Wood DA, Sathananthan J, Gin K. Precautions and procedures for coronary and structural cardiac interventions during the COVID-19 pandemic: guidance from Canadian Association of Interventional Cardiology. *Can J Cardiol*. 2020 Mar 24. [Epub ahead of print].
 60. Kolkailah AA, Piazza HS, Ejiofor JI. Surgical pulmonary embolectomy and catheter-directed thrombolysis for treatment of submassive pulmonary embolism. *J Card Surg*. 2018;33(5):252-259.
 61. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1587-1597.
 62. Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect?: Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1679-1681.
 63. Boukhris M, Hillani A, Moroni F. Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: a global perspective. *Can J Cardiol*. 2020 May 16. doi: 10.1016/j.cjca.2020.05.018. Online ahead of print
 64. Helmes J. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 May 4:1-10.
 65. Lodigiani C. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14.
 66. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15. Online ahead of print.
 67. McGonagle D. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
 68. Tang N, Bai H, Chen X. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.
 69. Paranjpe I, Fuster V, Lala A. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 06. Epubished DOI:10.1016/j.jacc.2020.05.001.