Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar
Mayo-Junio, 2023, Volumen 7, Número 3.
https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i3.6726

Enfermedad Tromboembólica Pulmonar Secundaria a Sars-Cov-2: entendiendo su Fisiopatología

Adriana Maritza Torres Vega [1]
Adrianatorres.medicinainterna@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-7825-3898
Fundación Universitaria Juan N Corpas, Colombia.

Rafael Eduardo Arraut Gámez
reag14@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0002-0264-9853
Universidad Libre de Barranquilla, Colombia

Sandra Yulitza García Villamizar
Sandra.garcia9559@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-5078-5729
Universidad El Bosque, Colombia.

Pamela Lix Suárez Jaramillo
Pamsuaja@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-6462-0143
Universidad Libre, Barranquilla, Colombia

Oscar Mauricio Rodríguez Moreno
omrm08outlook.es
https://orcid.org/0000-0003-1290-2506
Universidad de Santander, Colombia.

Brigeth Solanyi Duarte Mesa
duartemesab@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-1604-1638
Universidad de Antioquia, Colombia.

Jahir Andrés Ávila Gelvez
jahir.andres.avila.gelvez@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-3643-6925
Universidad de Caldas, Colombia

Johan Stiven González Gómez
johangonzalez0898@gmail.com
https://orcid.org/0009-0000-7260-9585
Universidad del Sinú, Colombia

RESUMEN

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha representado un problema sanitario mundial sin precedentes ocasionando aproximadamente 3 millones de muertes en la región de la Américas desde el año 2019. La enfermedad producida por este virus, denominada Covid-19 tiene el potencial de presentar manifestaciones clínicas que varían desde cuadros asintomáticos y procesos centrales hasta neumonías graves que evolucionan de manera rápida hacia la insuficiencia respiratoria aguda o la muerte. En la actualidad, el aumento significativo de las tasas de tromboembolismos venosos y arteriales en pacientes con infección confirmada ha despertado gran interés entre los expertos quienes han desarrollado una serie de procesos investigativos que han permitido confirmar la presencia de coagulopatías derivadas de mecanismos relacionados con la instauración de estados proinflamatorios y de hipercoagulabilidad. Lo anterior se ha visto reflejado en un mayor riesgo de complicaciones y muerte siendo la embolia pulmonar la afección más comúnmente reportada por lo que por medio de este documento se busca brindar una explicación actualizada sobre la fisiopatología de la problemática en cuestión con el fin de contribuir, desde el entendimiento del proceso, a la identificación oportuna de los casos y, por ende, a la mejoría de los resultados clínicos de los pacientes.

Palabras clave: *sars-cov-2; covid-19; neumonía; coagulopatías; proinflamatorios; hipercoagulabilidad; embolia pulmonar.*

[1] Autor principal:
Correspondencia: Adrianatorres.medicinainterna@gmail.com

Thromboembolic pulmonary disease secondary to SARS-cov-2: understanding its pathophysiology

ABSTRACT

The new SARS-CoV-2 coronavirus has represented an unprecedented global health problem, causing approximately 3 million deaths in the Americas region since 2019. The disease caused by this virus, called Covid-19, has the potential to present manifestations clinics that vary from asymptomatic pictures and central processes to severe pneumonia that rapidly evolves towards acute respiratory failure or death. Currently, the significant increase in the rates of venous and arterial thromboembolism in patients with confirmed infection has aroused great interest among experts who have developed a series of investigative processes that have confirmed the presence of coagulopathies derived from mechanisms related to the establishment proinflammatory states and hypercoagulability. This has been reflected in a higher risk of complications and death, with pulmonary embolism being the most commonly reported condition, which is why this document seeks to provide an updated explanation of the pathophysiology of the problem in question in order to contribute , from the understanding of the process, to the opportune identification of the cases and, therefore, to the improvement of the clinical results of the patients.

Keywords: *SARS-cov-2; covid-19; pneumonia; coagulopathies; proinflammatory; hypercoagulability; pulmonary embolism.*

Artículo recibido 18 mayo 2023

Aceptado para publicación: 18 junio 2023

INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019 en Wuhan, China se reportó la presencia de una serie de casos aislados de pacientes con neumonía severa de causa desconocida la cual posteriormente fue vinculada con el comercio de un mercado mayorista local y la variación de un virus identificado como coronavirus o Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2). Este microorganismo ha sido indicado como el responsable del desarrollo de la enfermedad por Covid-19 (1,2) de la cual se han notificado en la región de las Américas más de 170 millones de casos con aproximadamente 3 millones de muertes según datos recolectados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2022. (3).

Los coronavirus pertenecen al orden Nidovirales dentro de la familia Coronaviridae caracterizándose por ser agentes infecciosos microscópicos con material genético ARN monocatenario de cadena positiva no segmentados que presentan altas tasas de sustitución de nucleótidos genómicos y de recombinación condicionando la capacidad de una rápida evolución (4,5,6). Cuando el ser humano entra en contacto con el medio ambiente del virus se tiene la posibilidad de ingreso de este a través de mucosas como boca, nariz, ojos e inclusive pulmones, lo que se asocia con la presentación de múltiples enfermedades de origen respiratorio de diversa gravedad como el resfriado común, la neumonía, la bronquiolitis y ahora, el SARS-CoV-2 (7,8).

El espectro clínico de la enfermedad puede variar desde episodios asintomáticos hasta patologías con manifestaciones leves, moderadas, severas y críticas. En la enfermedad leve de manera característica se presentan síntomas generales como alzas térmicas, cefalea, mialgia, tos y episodios eméticos o diarreicos a repetición sin evidencia establecida de dificultad respiratoria, disnea o imágenes pulmonares anormales (5,9). En la enfermedad moderada se encontrarán aquellos pacientes con alteración a nivel de las vías respiratorias inferiores con saturación de oxígeno >94% en aire ambiente. En la enfermedad grave se encuentra todo individuo con signos o síntomas evidentes de dificultad respiratoria tales como saturación de oxígeno < 94% al aire ambiente, fracción de oxígeno inspirado <300 mmHg, frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto o infiltrados pulmonares en más del 50% de los campos estudiados y, finalmente, en la enfermedad crítica los hallazgos serán compatibles con la presencia de insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica (2,6,10) que podrían llegar a

generar la muerte. Por otro lado, diversos estudios han demostrado que en la mayoría de los pacientes con enfermedad por Covid-19 se encuentran procesos de inmunotrombosis producidos a partir de la presencia de estados proinflamatorios (regionales y sistémicos) que se asocian con trastornos hemostáticos o de hipercoagulabilidad además de disfunción endotelial derivados de niveles elevados de fibrinógeno y dímero D lo que termina por desencadenar una mayor generación de trombina con una reducción significativa de la fibrinólisis (11). Adicionalmente se ha documentado que la hipoxia debida a neumonía complicada promueve la trombosis arterial o venosa al aumentar la viscosidad sanguínea y la posibilidad de generación de micro/macro trombos oclusivos (6,12,13).

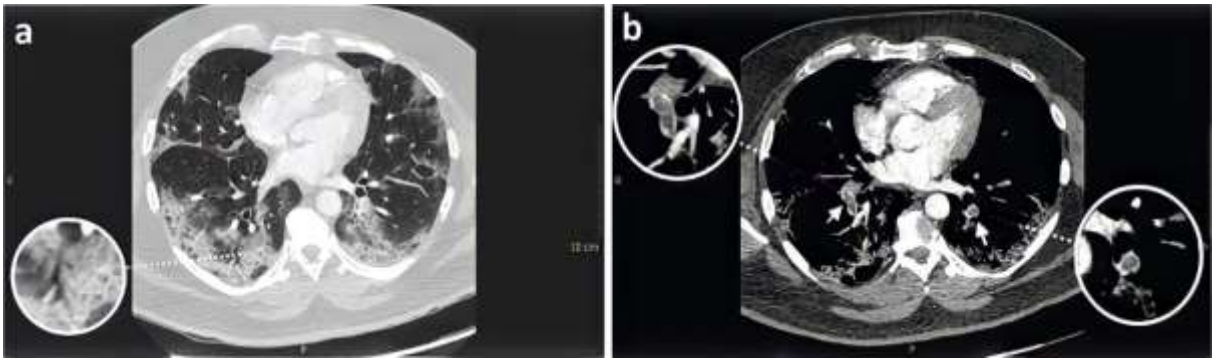
El tromboembolismo venoso (TEV) presenta una incidencia aproximada del 5-10% en pacientes hospitalizados siendo aún mayor en aquellos que requieren internación en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) reconociendo la embolia pulmonar aguda (EP) como la presentación más frecuente y grave seguida por la coagulación intravascular diseminada (CID) (14). En el 2018 la EP presentaba una incidencia a nivel mundial de 0.6 por cada 1.000 pacientes hospitalizados, sin embargo, posterior a la identificación de la enfermedad por Covid-19 se ha reportado un aumento significativo de las cifras duplicando su valor, con una prevalencia aproximada de 15-40% en pacientes con infección confirmada (4,8), incluso en aquellos con tromboprofilaxis farmacológica asociándose a una mortalidad 5.4 veces mayor (5,15). Lo anterior ha sido evidenciado de manera general en estudios de cohortes retrospectivos que pueden haber subestimado los datos debido a la falta de implementación de sistemas metódicos que permitan la detección oportuna de la complicación por lo que estos valores requieren de confirmación (16).

Los factores de riesgo de la EP en pacientes con Covid-19 difieren de los reportados en eventos tromboembólicos tradicionales ya que se ha documentado que son parámetros clínico-biológicos independientes que se asocian con la presencia de inflamación y coagulopatía sin dejar de lado condiciones previamente conocidas relacionadas con el estado actual del paciente como la inmovilidad por hospitalización, la terapia con corticosteroides o el soporte ventilatorio invasivo (6,10,17). Las manifestaciones clínicas de la EP continúan representando un desafío para el personal sanitario ya que se han encontrado presentaciones que difieren a lo reportado en pacientes sin infección por Covid-19 sin embargo, de manera general la característica principal es la evolución clínica tórpida derivada de la

disnea e hipoxemia aislada en contexto de hallazgos normales en la radiografía de tórax (18,19,20). En este punto es importante resaltar que al ser el SARS-CoV-2 una enfermedad con compromiso respiratorio, la posibilidad de contar con imágenes pulmonares reportadas dentro del rango de la normalidad es baja por lo que su notificación no descarta totalmente la presentación del cuadro clínico. Previamente la EP había sido considerada como un evento terminal debido al compromiso hemodinámico severo que podría llegar a desencadenar, sin embargo, en la actualidad, gracias a los avances médicos derivados de procesos investigativos extensos se ha fortalecido la identificación oportuna de los riesgos potenciales, así como de los posibles casos obteniendo la disminución efectiva de cifras epidemiológicas relacionadas con morbimortalidad por diagnóstico tardío (9,21). La monitorización de los niveles de Dímero D es parte fundamental en la coagulopatía por Covid-19 pudiendo asociarse con el aumento de factores de la coagulación como el fibrinógeno y el factor de von willebrand (FvW) con tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina (PTT) y plaquetas relativamente normales (8,12,22) sin embargo, como primera elección para el diagnóstico la recomendación general es la realización de la angiotomografía pulmonar debido a su alta precisión, disponibilidad, y capacidad de evaluación (Figura 1) (23). Diversos reportes bibliográficos comentan la posibilidad de realizar estudios de extensión relacionados con prueba de generación de la trombina o la tromboelastografía los cuales presentan falta de estandarización y exigencia de formación técnica por lo que su ordenación no es considerada requerimiento rutinario (5). Otros estudios como la ecografía de compresión en miembros inferiores y el ecocardiograma podrían llegar a favorecer la sospecha diagnóstica de la EP al evidenciar de manera respectiva trombosis venosa profunda (TVP) o coágulo en cavidades cardíacas derechas asociado a nueva distensión, no obstante, el valor diagnóstico es limitado y la ausencia de datos no implica el descarte total de la condición por lo que su indicación como medio diagnóstico será viable solo en aquellos casos en los que no se pueda garantizar la seguridad del paciente durante el traslado a la sala de tomografía (13,24). Finalmente, en caso de realizar estudio histopatológico post mortem, los hallazgos serían compatibles con la presencia de microtrombos múltiples en capilares y trombos primarios (Figura 2).

Figura 1.

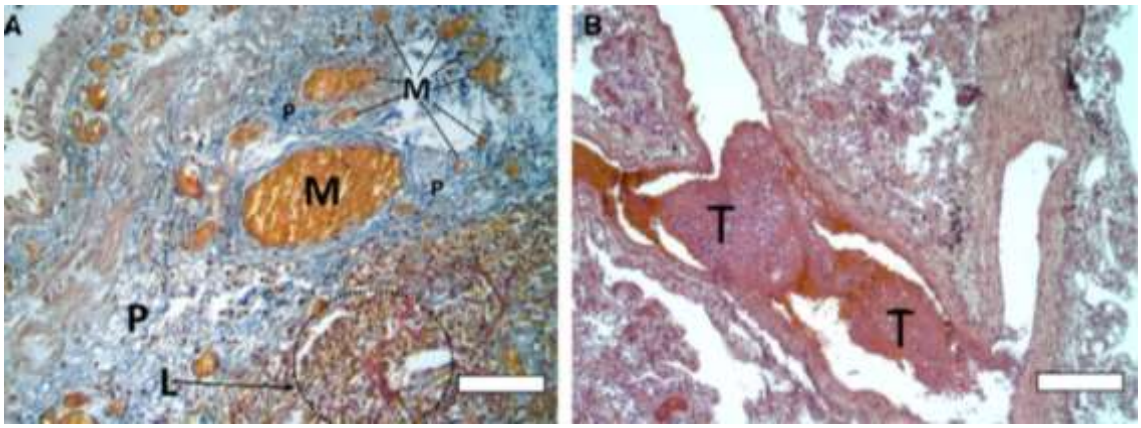
Angiografía pulmonar por tomografía computarizada de tórax. ***A.*** *demuestra hallazgos compatibles con infección por Covid-19 como opacidades en vidrio esmerilados periféricas bilaterales.* ***B.*** *muestra émbolos pulmonares subsegmentarios bilaterales (flechas).*



Tomado de: Motwani M. Abrupt deterioration and pulmonary embolism in COVID-19: A case report. Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London. 2020 Jul 1;20(4):E95–6.

Figura 2.

Estudio histopatológico del tejido pulmonar obtenido en autopsias de pacientes fallecidos por Covid-19. ***A.*** *Múltiples microtrombos localizados en capilares conformados principalmente por eritrocitos en compañía de fibrosis focal y perivascular (P) además de infiltración de leucocitos (L).* ***B.*** *Trombos primarios (T) más grandes localizados en arteriolas.*



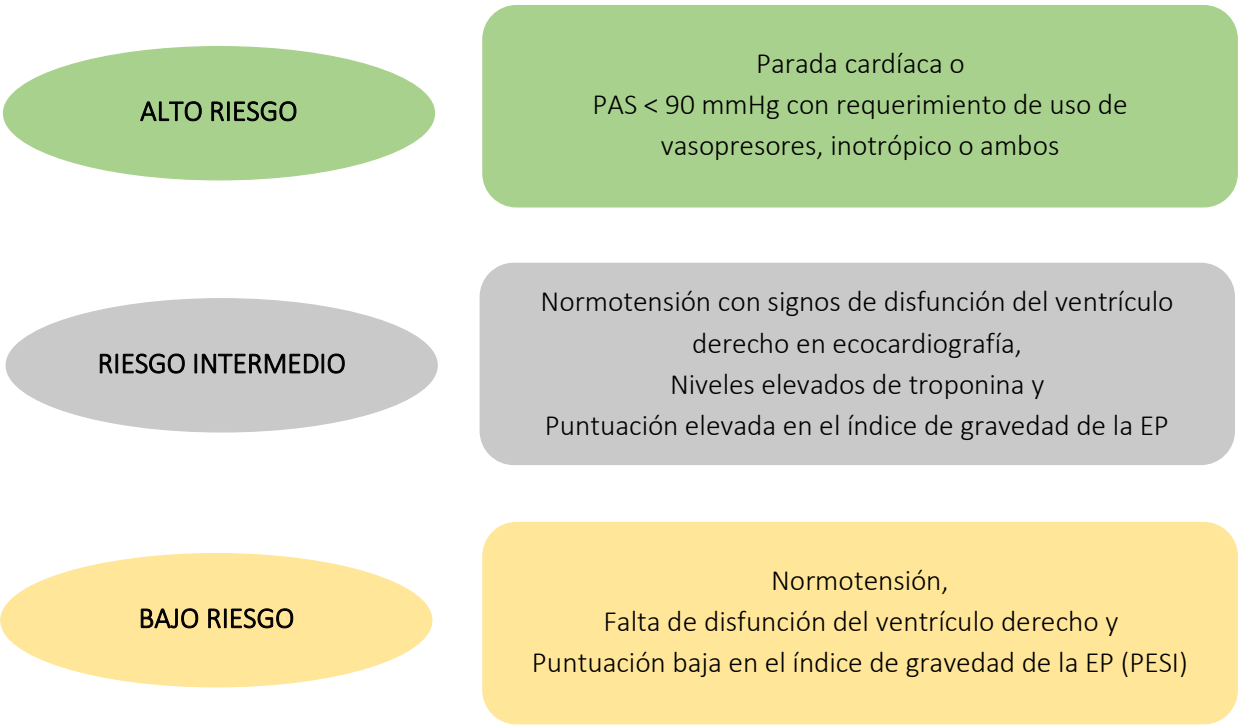
Tomado de: Khismatullin RR, Ponomareva AA, Nagaswami C, Ivaeva RA, Montone KT, Weisel JW, et al. Pathology of lung-specific thrombosis and inflammation in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2021 Dec 1;19(12):62–72.

En el manejo médico de la coagulopatía asociada a Covid-19 es importante mencionar que de manera general los pacientes hospitalizados han recibido tromboprofilaxis de acuerdo con el riesgo embólico evidenciado, sin embargo, la experiencia del desarrollo de esta pandemia y su relación con complicaciones de origen tromboembólico han generado la necesidad de implementar técnicas extensas de anticoagulación e inhibición de la respuesta inflamatoria desmedida (11,25). Las recomendaciones

actuales de los expertos incluidas las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC) consisten en la administración de dosis profilácticas de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) teniendo en cuenta que en ocasiones ha sido demostrado que la dosis estándar podría llegar a ser insuficiente por lo que debe de valorarse la posibilidad de implementar dosis más altas incluso terapéuticas en pacientes internados con infección confirmada (1,26). En caso de que se presenten contraindicaciones farmacológicas, la terapia profiláctica deberá de ser llevada a cabo a partir de medidas mecánicas (5,27,28) y es importante recordar que en todos los casos reportados debe de realizarse la estadificación de riesgo de muerte prematura secundaria a EP aguda por medio de los criterios establecidos por la Sociedad Europea de Cardiología (Figura 3) con el fin de determinar el beneficio de la terapia de reperfusión (trombólisis o embolectomía), soporte circulatorio mecánico o ambos (29).

Figura 3.

Criterios establecidos por la Sociedad Europea de Cardiología para la estadificación de riesgo de *muerte prematura por EP.*



Existen otras terapias que se encuentran siendo desarrolladas al comentar la posibilidad de implementar intervenciones dirigidas por agentes como citoquinas, corticoesteroides, inhibidores del complemento,

entre otros, sin embargo, no han sido totalmente comprobados (12). Por otra parte, en los casos confirmados de EP aguda, independientemente del contexto, debe de instaurarse anticoagulación plena con el fin de prevenir la formación de nuevas trombosis y tromboembolismos teniendo como opción de manejo inicial han la heparina no fraccionada (HNF), la heparina de bajo peso molecular (HBPM), el fondaparinux y, en pacientes de bajo riesgo los anticoagulantes orales directos.

METODOLOGÍA

Para la realización de este documento se realizó una búsqueda sistemática de literatura científica mediante el uso de bases de datos especializadas como ScienceDirect, Pubmed, Elsevier, Scielo y Medline. A partir del empleo de palabras claves como: "trombosis", "embolia", "venosa", "pulmonar", "Covid-19", "SARS-CoV-2" "inmunotrombosis" y "fisiopatología" se seleccionó un total de 36 artículos en los idiomas español e inglés que resultaron relevantes para el desarrollo del tema expuesto en este documento. Las referencias seleccionadas cumplen con el requerimiento de contar con procesos integrales que demuestren de manera clara la relación existente entre la infección por COVID-19 y los casos documentados de TEP.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Uno de los principales focos de atención en la notificación de las tasas de morbimortalidad asociadas a infección por Covid-19 ha sido el frecuente desarrollo de procesos tromboembólicos dentro de los cuales se resalta la importancia de la EP ya que Akther et.al (2021) (9) y Mirsadraee et.al (2021) (13) comentan que de todos los pacientes que requieren internación en unidad de cuidados intensivos el promedio de ocurrencia de EP oscila en un 47% de los cuales, es posible que en solo el 5% de los casos se instaure la sospecha diagnóstica. Por su parte, Poissy et. al. (2020) (15) asegura que la mediana de tiempo desde el ingreso hospitalario hasta la evidencia de trombosis pulmonar es de 6 días teniendo como principal factor de riesgo el ingreso a UCI y el requerimiento de soporte ventilatorio invasivo. Otros autores informan que pacientes afroamericanos y obesos tienen mayor probabilidad de desarrollar EP sin evidencia clara de asociación con factores como diabetes, hipertensión, insuficiencia cardiaca o enfermedad arterial (16,30) mientras que Zhou et al. (2020) (17) identificaron que la edad avanzada, los

niveles de dímero D > 1 µg/mL y la puntuación SOFA más alta al ingreso se asocian con mayores probabilidades de muerte hospitalaria.

La mayoría de las veces la EP no asociada a infección por Covid-19 tiene como origen la presencia de trombos provenientes de los miembros inferiores los cuales se establecen debido a la disminución del flujo sanguíneo y se propagan por el estado de hipercoagulabilidad local derivado de la hipoxia y la hemoconcentración hasta la arteria pulmonar o las cavidades derechas del corazón sin embargo, teniendo en cuenta que las tasas de TEV son más altas en pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de la infección, durante el desarrollo de la pandemia se planteó la idea de la existencia de mecanismos trombóticos modulados de manera directa por el virus y diferentes a los clásicamente identificados como factores de riesgo de la condición (17,31). Lo anterior ha sido descrito con éxito al identificar la presencia de situaciones interrelacionadas que tienen la capacidad de alterar de manera sistemática los tres componentes de la triada de Virchow conocidos como hipercoagulabilidad, lesión vascular/endotelial y la alteración de la dinámica del flujo sanguíneo (1,2,17,32).

El estado proinflamatorio y protrombótico inicial es explicado a partir de la teoría conocida como "inmunotrombosis" la cual fue conceptualizada por Engelmann y Massberg en el año 2013 (18). Esta comenta que durante la presencia de infecciones agudas y con el fin de generar una barrera estéril que limite la invasión del patógeno, el sistema inmune desarrolla una acción cruzada con los diferentes mecanismos de coagulación por medio de la activación de macrófagos infectados que expresan factor tisular en el tejido lesionado e inducen el aumento de factores proinflamatorios de respuesta temprana a nivel celular como la IL-6, IL-22, IL-7, quimiocina 10, proteína quimiotáctica de monocitos 1, colonia de granulocitos y factor de necrosis tumoral que terminan por promover la formación de inmunotrombos conformados por fibrina, monocitos, neutrófilos y plaquetas. Según Colling y Kanthi (2020) (5) en un inicio, lo anteriormente mencionado constituye un mecanismo protector contra la infección al promover el reconocimiento de patógenos, sin embargo, debido a la desregulación de la trombosis y la inflamación que condiciona la atracción desmedida de nuevas células inmunitarias al lugar afectado con el proceso denominado como "tormenta de citoquinas", a mediano plazo se genera una gran predisposición a la aparición de procesos tromboembólicos debido a la retroalimentación o reinicio del ciclo vicioso (29,33) (Figura 4).

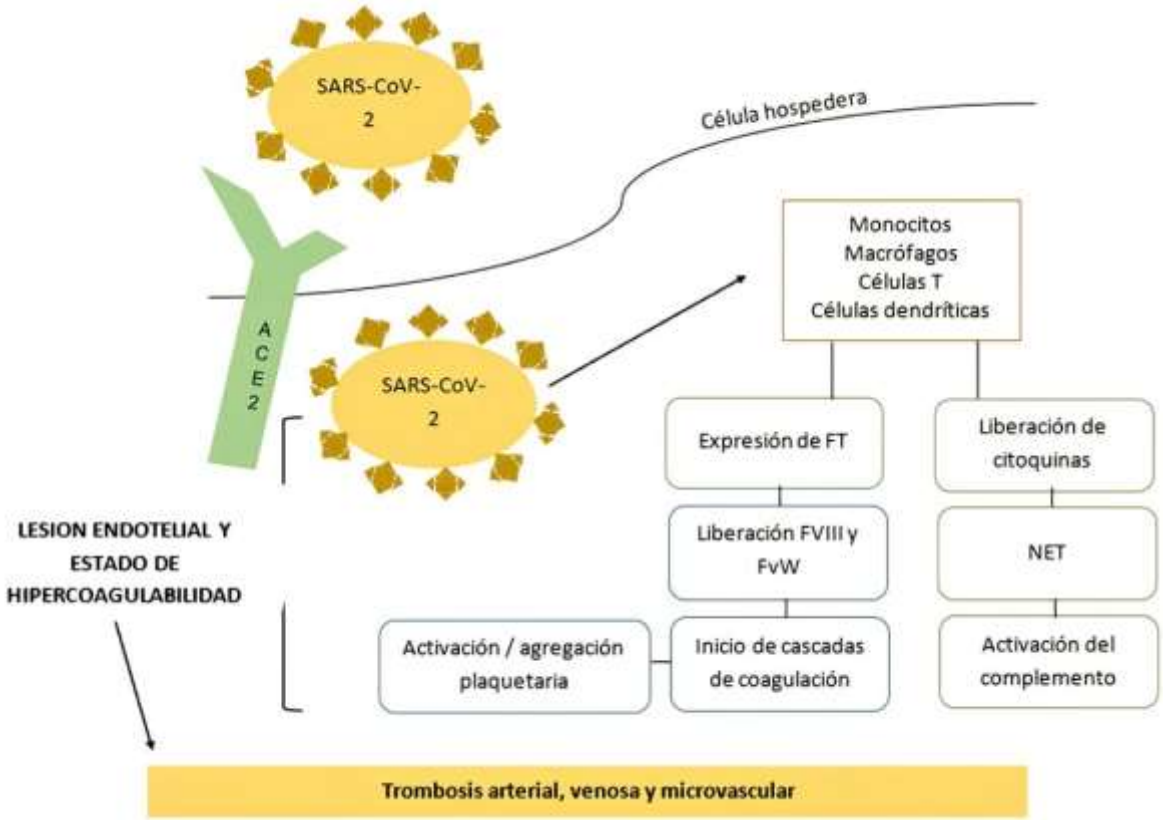
Jayarangaiah et.al (2020) (18) comentan que las plaquetas y los neutrófilos son parte fundamental del desarrollo de la trombosis al favorecer acciones relacionadas con la liberación de factores de coagulación, la atracción de células del sistema inmunitario al sitio de la lesión vascular y finalmente, el incentivo de la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) encargadas de proporcionar un andamiaje para los efectores procoagulantes conocidos como plaquetas, factor de von willebrand (FvW), factor tisular (FT), histonas, fibrinógeno, Dímero D, entre otros. Según Mouhat et.al (2020) (19) los niveles de Dímero D superiores a 2.590 ng/mL se han correlacionado de manera estrecha con tasas de trombosis hasta 17 veces mayores, sin embargo, Akther et.al (2021) (9) asegura que a pesar de que los resultados normales de este parámetro tienen la capacidad de descartar la EP, lo alterados no son patognomónicos de la condición lo que requeriría confirmación. Akther et.al (2021) (9) también menciona que el aumento del FvW y el fibrinógeno es frecuente en la etapa temprana de la enfermedad pero que, una vez se ha instaurado el proceso patológico, los niveles de fibrinógeno tienden a disminuir siendo, según Franchini et.al. (2020) (11) significativamente más bajos (<1 g/L) en los pacientes con desenlace fatal frente a los sobrevivientes.

La función endotelial por su parte se refiere a la capacidad de las células implicadas de regular procesos relacionados con el tono vascular, la permeabilidad, la adhesión celular y la anticoagulación mediante la síntesis de productos como el óxido nítrico el cual, a partir de su conversión previene la adhesión de leucocitos y plaquetas, así como la migración de células inflamatorias hacia la pared del vaso, la proliferación de células del músculo liso, la apoptosis y la inflamación (20,21). Se ha postulado que el SARS-CoV-2 tiene un mecanismo peculiar de infección por medio del cual utiliza los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) para el ingreso a las células diana del organismo resaltando la presencia de estos receptores en células cardiopulmonares, endoteliales y hematopoyéticas como monocitos y macrófagos (22). La ocupación del receptor de la ACE-2 genera interrupción abrupta del metabolismo de la angiotensina II ocasionando el aumento de su concentración plasmática y ejerciendo efectos protrombóticos derivados de la vasoconstricción, la activación endotelial/plaquetaria y la liberación de citoquinas proinflamatorias (11,20,34) (Figura 4). La inflamación documentada en la condición ha sido percibida de manera efectiva en estudios histopatológicos de pacientes post mortem en otros órganos relacionados como corazón, hígado e inclusive riñón resaltando, según Franchini et.al.

(2020) (11) e Iba et.al (2020) (8) la presencia de coágulos localizados en las arteriolas pulmonares con daño alveolar difuso.

Otro mecanismo patológico asociado en el desarrollo de la coagulopatía por Covid-19 y por ende la EP, plantea la presencia de alteraciones a nivel de proteínas de la coagulación haciendo especial mención en el aumento de la expresión del FT y del FvW (proteína de la coagulación de fase aguda) (23,24). Por un lado, se ha explicado que el aumento de las concentraciones del FvW condiciona la aparición de grandes multímeros que pueden afectar la circulación macrovascular de los capilares en los órganos incluido el pulmón amplificando de manera simultánea la activación de las vías del complemento relacionadas con el mantenimiento de la inflamación (35,36). Adicionalmente, se ha explicado de igual manera que el FvW es la proteína transportadora del factor VIII de la coagulación lo que genera que, al aumentar sus niveles, exista una hiperactivación de este último factor desencadenando estallido de la trombina que promueve el mantenimiento del estado protrombótico. Williams et.al (2017) (19) informó que los niveles elevados de FvW se asociaron con mayor riesgo de accidente cerebrovascular recurrente haciendo especial énfasis en que no se ha demostrado de manera definitiva la relación causa y efecto por lo que sigue siendo un misterio el mecanismo exacto del proceso. Además de lo anterior, Akther et.al (2021) (9) comenta que en estudios recientes se ha destacado el grupo sanguíneo ABO como posible intermediario en la patología debido a que los factores de coagulación anteriormente mencionados han demostrado una mayor actividad en los grupos A1, B, A1B Y A2B.

Figura 4.
Modelo de coagulopatía asociada a Covid-19.



El SARS-CoV-2 ingresa a la célula del huésped a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) lo que conlleva a la activación del sistema inmunitario innato con posterior aumento de liberación de citoquinas, expresión de trampas de neutrófilos y activación del complemento. Adicionalmente, la infección de células como macrófagos y monocitos desencadenan la expresión del factor tisular (FT) que a su vez produce la liberación de factores de coagulación para el inicio de la cascada y la posterior activación/agregación plaquetaria. Lo anteriormente mencionado desencadena la lesión endotelial y el estado de hipercoagulabilidad que finalmente culminará en el desarrollo de procesos tromboembólico a nivel arterial, venoso y microvascular.

CONCLUSIÓN

La evidencia actual define la infección por Covid-19 como una enfermedad con alto potencial de compromiso sistémico siendo el desarrollo de coagulopatías una de las principales complicaciones reportadas y frecuentemente asociadas con peores resultados médicos además de aumento en las tasas de morbimortalidad secundarias. La EP como manifestación frecuente del estado de gravedad del paciente debe ser motivo de atención para el personal sanitario resaltando los diversos mecanismos

fisiopatológicos ya establecidos por medio de los cuales se ha logrado identificar que el daño endotelial derivado de la infección directa del SARS-CoV-2 asociado con las alteraciones indirectas de la inflamación y la hemostasia, son parte fundamental del complejo sistema relacionado con la presentación de los eventos tromboembólicos. Se considera fundamental continuar con el proceso investigativo ya instaurado a nivel mundial promoviendo el entendimiento de la condición con el fin de direccionar de manera oportuna la intervención médica hacia un enfoque diagnóstico, terapéutico y preventivo integral.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. Vol. 160, Chest. Elsevier Inc.; 2021. p. 1471–80.

Sanidas E, Grassos C, Papadopoulos D, Velliou M, Barbetseas J. Pulmonary Embolism Prophylaxis in Patients With COVID-19: An Emerging Issue. Vol. 30, Heart Lung and Circulation. Elsevier Ltd; 2021. p. 1435–41.

OPS, OMS. COVID-19.Respuesta de la OPS/OMS. Julio del 2022. Informe n.o 80. 2022;

di Micco P, Russo V, Lodigiani C. Venous thromboembolism and its association with COVID-19: Still an open debate. Vol. 56, Medicina (Lithuania). MDPI AG; 2020. p. 1–3.

Colling ME, Kanthi Y. COVID–19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. Vol. 25, Vascular Medicine (United Kingdom). SAGE Publications Ltd; 2020. p. 471–8.

Lorenzo C, Francesca B, Francesco P, Elena C, Luca S, Paolo S. Acute pulmonary embolism in COVID-19 related hypercoagulability. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020 Jul 1;50(1):223–6.

Khismatullin RR, Ponomareva AA, Nagaswami C, Ivaeva RA, Montone KT, Weisel JW, et al. Pathology of lung-specific thrombosis and inflammation in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2021 Dec 1;19(12):3062–72.

Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. Vol. 69, Inflammation Research. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1181–9.

Akhter MS, Hamali HA, Mobarki AA, Rashid H, Oldenburg J, Biswas A. Sars-cov-2 infection: Modulator of pulmonary embolism paradigm. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021. p. 1–20.

Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. Vol. 82, European Journal of Internal Medicine. Elsevier B.V.; 2020. p. 29–37.

Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, et al. COVID-19-associated coagulopathy. Vol. 7, Diagnosis. Walter de Gruyter GmbH; 2020. p. 357–63.

Rieder M, Goller I, Jeserich M, Baldus N, Pollmeier L, Wirth L, et al. Rate of venous thromboembolism in a prospective all-comers cohort with COVID-19. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020 Oct 1;50(3):558–66.

Mirsadraee S, Gorog DA, Mahon CF, Rawal B, Semple TR, Nicol ED, et al. Prevalence of Thrombotic Complications in ICU-Treated Patients With Coronavirus Disease 2019 Detected With Systematic CT Scanning. Critical Care Medicine. 2021 May 1;49(5):804–15.

Motwani M. Abrupt deterioration and pulmonary embolism in COVID-19: A case report. Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London. 2020 Jul 1;20(4):E95–6.

Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. Vol. 142, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 184–6.

Mariano RZ, Ramos M de C, Reis F. COVID-19 and pulmonary embolism: Do not forget the association! Vol. 53, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2020. p. 1–2.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.

Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. Vol. 26, Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. SAGE Publications Inc.; 2020.

Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, Grillet F, Monnin C, Ecarnot F, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. European Respiratory Journal. 2020;56(4).

Williams SR, Hsu FC, Keene KL, Chen WM, Dzhivhuho G, Rowles JL, et al. Genetic Drivers of von Willebrand Factor Levels in an Ischemic Stroke Population and Association with Risk for Recurrent Stroke. Stroke. 2017 Jun 1;48(6):1444–50.

Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 Jul 1;18(7):1743–6.

Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. Covid-19-associated coagulopathy and inflammatory response: What do we know already and what are the knowledge gaps? Anesthesia and Analgesia. 2020;1324–33.

Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. Vol. 176, Respiratory Medicine. W.B. Saunders Ltd; 2021.

Habashi NM, Camporota L, Gatto LA, Nieman G. Functional pathophysiology of SARS-CoV-2-induced acute lung injury and clinical implications. Vol. 130, Journal of Applied Physiology. American Physiological Society; 2021. p. 877–91.

Badraoui R, Alrashedi MM, El-May MV, Bardakci F. Acute respiratory distress syndrome: a life threatening associated complication of SARS-CoV-2 infection inducing COVID-19. Vol. 39, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 6842–51.

Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. Vol. 297, Radiology. Radiological Society of North America Inc.; 2020. p. E335–8.

Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. Vol. 10, Annals of Intensive Care. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020.

Scudiero F, Silverio A, di Maio M, Russo V, Citro R, Personeni D, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: Prevalence, predictors and clinical outcome. Vol. 198, Thrombosis Research. Elsevier Ltd; 2021. p. 34–9.

Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. Vol. 46, Intensive Care Medicine. Springer; 2020. p. 1603–6.

van Nieuwkoop C. COVID-19 associated pulmonary thrombosis. Vol. 191, Thrombosis Research. Elsevier Ltd; 2020. p. 151.

Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. Vol. 200, Thrombosis Research. Elsevier Ltd; 2021. p. 1–8.

Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. Lancet Respir Med. 2020 Dec 1;8(12):1201–8.

Abou-Ismail MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. Vol. 194, Thrombosis Research. Elsevier Ltd; 2020. p. 101–15.

Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, Henke PK, Wakefield TW. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Vol. 9, Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. Elsevier Inc.; 2021. p. 23–35.

Poggiali E, Bastoni D, Ioannilli E, Vercelli A, Magnacavallo A. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Two Complications of COVID-19 Pneumonia? Eur J Case Rep Intern Med. 2020 Apr 8;7(5):1.

lok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020 Jul 1;191:145–7.