

TRABAJO FIN DE GRADO



FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Prevalencia del tromboembolismo pulmonar en pacientes afectados de COVID-19.

Autor: Oleg Kyrychenko

Directora: Tamara Martín Casquero

Murcia, 22 día de mayo de 2023

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Prevalencia del tromboembolismo pulmonar en pacientes afectados de COVID-19.

Autor: Oleg Kyrychenko

Directora: Tamara Martín Casquero

Murcia, 22 día de mayo de 2023

TRABAJO FIN DE GRADO



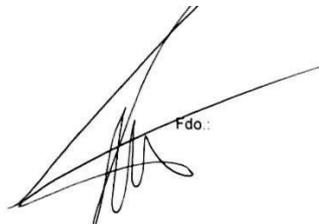
UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Kyrychenko	Nombre: Oleg
DNI: X8330087Q	Grado de Medicina
Facultad de Medicina	
Título del trabajo: Prevalencia del tromboembolismo pulmonar en pacientes afectados de COVID-19.	

El Dr. Tamara Martín Casquero tutor del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 22 de mayo de
2023

Fdo. 

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	17
2. MATERIAL Y MÉTODOS	19
2.1 Diseño del estudio.....	19
2.2 Extracción de datos.....	19
2.3 Criterios de inclusión y exclusión	19
2.4 Estrategia de búsqueda	20
3. RESULTADOS	21
4. DISCUSIÓN	25
5. CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	37
Figura1. Diagrama de flujo.....	37
Tabla 1	38
Tabla 2.....	38

RESUMEN

Introducción: La pandemia por COVID 19 ha sido considerada una emergencia de salud pública de preocupación internacional. La infección por el coronavirus es responsable del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), que ocasiona gran variedad de afecciones destacando principalmente las de la de vía área pudiendo a originar neumonías severas que pongan en peligro la vida de las personas afectas. Una de las complicaciones más severas es el tromboembolismo pulmonar.

Objetivo principal: El propósito de este trabajo lo encontramos en identificar la prevalencia del tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID-19.

Material y métodos: La obtención de datos para la elaboración de este estudio se ha obtenido mediante una revisión bibliográfica en bases de datos como, MEDLINE, PubMed, y SCOPUS, se incluyen un total de 28 estudios publicados en inglés y español siendo la mayoría de los estudios europeos.

Resultados y discusión: Prácticamente todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática afirman que el TEP se presenta de una forma más frecuente en esta enfermedad, obteniendo unos porcentajes de prevalencia que oscilan entre 3-57%. Cabe de observar que el TEP ocurre con mayor frecuencia en pacientes que han precisado ingreso en plantas de hospitalización y sobre todo en la unidad de cuidados intensivos, donde también la mortalidad fue mayor.

Conclusión: En definitiva, consideramos el aumento de la prevalencia del tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID-19, debido al estado trombótico y proinflamatorio que genera este virus.

Palabras clave: “pulmonary embolism”, “pulmonary embolisms”, “pulmonary thromboembolism”, “embolia pulmonar”, “tromboembolia pulmonar”, “tromboembolismo pulmonar”, “COVID-19”, “SARS-COV-2”, “pandemia COVID-19”, “dímero D”.

ABSTRACT

Introduction: The COVID 19 pandemic has been considered a public health emergency of international concern. The coronavirus infection is responsible for severe acute respiratory syndrome type 2 (SARS-CoV-2), which causes a wide variety of conditions, mainly those of the airway, which can cause severe pneumonia that endangers the lives of affected people. One of the most severe complications is pulmonary thromboembolism.

Objective: The purpose of this work is to identify the prevalence of pulmonary thromboembolism in COVID-19 patients.

Methodology: Data collection for the preparation of this study has been obtained through a bibliographic review in databases such as MEDLINE, PubMed, and SCOPUS, including a total of 28 studies published in English and Spanish, most of which are European studies.

Discussion and results: Virtually all the studies included in this systematic review state that pulmonary embolism occurs more frequently in this disease, obtaining prevalence rates ranging from 3-57%. It should be noted that pulmonary embolism occurs more frequently in patients who have required admission to hospital wards and especially to the intensive care unit, where mortality was also higher.

Conclusion: In short, we consider the increased prevalence of pulmonary thromboembolism in COVID-19 patients, due to the thrombotic and proinflammatory state generated by this virus.

Keywords: “pulmonary embolism”, “pulmonary embolisms”, “pulmonary thromboembolism”, “embolia pulmonar”, “tromboembolia pulmonar”, “tromboembolismo pulmonar”, “COVID-19”, “SARS-COV-2”, “pandemia COVID-19”, “dímero D”.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

TEP- Tromboembolismo pulmonar

EP- Embolia pulmonar

NAC- Neumonía adquirida en la comunidad

SARS-CoV-2 - Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2

UCI- Unidad de cuidados intensivos

HBPM- Heparina de bajo peso molecular

HNF- Heparina no fraccionada

TVP- Trombosis venosa profunda

TEV- Trombo embolismo venoso

HTA- Hipertensión arterial

ECA2- Enzima convertidora de angiotensina 2

SRIS- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

CID- Coagulación intravascular diseminada

DM- Diabetes mellitus

1. INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID 19 ha sido considerada una emergencia de salud pública de preocupación internacional. El origen lo encontramos en diciembre de 2019, Wuhan, provincia de Hubei, China, donde fueron detectados los primeros casos de este virus causando severas neumonías en varios trabajadores de un mercado de la ciudad. A partir de entonces, como afirma Accini Mendoza et al¹ la enfermedad se ha diseminado prácticamente por todos los países y continentes causando unas cifras devastadoras de mortalidad y morbilidad. Hasta la fecha de hoy el número estimado de casos confirmados ronda los 674 millones de personas infectadas con 6869544 fallecidos. En España durante la primera ola se alcanzó el 7,9% de mortalidad entre los pacientes afectados por el virus, en la actualidad gracias a las medidas preventivas, farmacológicas y de vacunación se ha conseguido reducir esta cifra por debajo del 0,8%.

La infección por el coronavirus es responsable del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), que ocasiona gran variedad de afecciones destacando principalmente las de la vía aérea pudiendo a originar neumonías severas que pongan en peligro la vida de las personas afectas. Según Scatularo et al² el riesgo de padecer la enfermedad de forma severa y con ello mayor letalidad lo encontramos en personas de edad avanzada, incrementándose de forma exponencial a partir de los 65 años y en individuos que presenten enfermedades crónicas como las afecciones cardiovasculares, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunodeprimidos, obesidad, HTA, diabetes etc.

El SARS-CoV-2 encuentra su patogenia en la invasión de las células del endotelio vascular a través de la Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) por ello este virus presenta mayor afinidad por el aparato respiratorio ya que es donde predomina la presencia de esta enzima. Las células afectadas desencadenan una respuesta frente a la invasión patógena produciéndose una inflamación endotelial, movilización de plaquetas y leucocitos, activación del complemento, generación de trombina, y las demás respuestas inmunes innatas y adaptativas². Todo ello genera un estado trombofílico pudiendo producirse complicaciones trombóticas y desarrollarse el síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica (SRIS). Una de las complicaciones más severas es el tromboembolismo pulmonar, que consiste en la oclusión o taponamiento del árbol arterial pulmonar por el desprendimiento de un trombo principalmente del territorio venoso sistémico. Dependiendo del tamaño y la localización del enclavamiento produce una clínica de dificultad respiratoria con hipoxemia, disnea, dolor torácico, tos con posible hemoptisis, este cuadro pone en peligro la vida del paciente³.

En el medio hospitalario disponemos de diferentes pruebas complementarias y tenemos la posibilidad para detectar los distintos marcadores protrombóticos. Entre las pruebas complementarias destacamos principalmente la angiotomografía, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecografía Doppler⁴. En cuanto a los marcadores protrombóticos encontramos el Dímero-D que es esencial para descartar esta patología, alteraciones en los factores de coagulación, proteína C reactiva, ferritina, lactato deshidrogenasa, marcadores del daño miocárdico y el péptido natriurético tipo B⁴.

Uno de los principales retos lo encontramos en el diagnóstico precoz del estado protrombótico y la posibilidad de presentar un tromboembolismo pulmonar en pacientes afectados por COVID, para poder implementar cuanto antes una terapia de anticoagulación aumentando así la supervivencia. Otra medida es valorar instaurar un tratamiento de anticoagulación profiláctico en pacientes afectados por COVID para evitar un posible tromboembolismo pulmonar. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo lo encontramos en identificar la prevalencia del tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID-19.

Además, como objetivos secundarios encontramos, relación de la gravedad con los niveles del dímero-D y otros factores de inflamación, identificar la localización y distribución del embolismo pulmonar clasificándola según si afecta las arterias principales, lobares, segmentarias o subsegmentarias y por último determinar el tratamiento con una terapia de anticoagulación y un posible tratamiento como profilaxis para evitar el tromboembolismo pulmonar.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño del estudio

Para dar respuesta a los objetivos planteados, se realiza una minuciosa revisión bibliográfica.

2.2 Extracción de datos

La obtención de datos para la elaboración de este estudio se ha obtenido mediante una revisión bibliográfica de los artículos en las siguientes bases de datos, MEDLINE, PubMed, y SCOPUS, incluyendo las publicaciones realizadas entre el año 2019 y 2023. La selección de los artículos se ha basado en estudios tipo: ensayos clínicos con metodología cualitativa y cuantitativa, metaanálisis, revisiones bibliográficas y declaraciones de instituciones y sociedades científicas. Los términos claves para la realización de la búsqueda se han basado en la terminología MeSH y DeCS: Pulmonary embolism, pulmonary embolisms, pulmonary thromboembolism, embolia pulmonar, tromboembolia pulmonar, tromboembolismo pulmonar, COVID-19, SARS-COV-2, pandemia COVID-19, dímero D. Dicha revisión bibliográfica es realizada en marzo 2023.

2.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyen estudios publicados en inglés y español que aportan información sobre la prevalencia del tromboembolismo pulmonar en pacientes afectados por el COVID-19, sus diferentes métodos diagnósticos, fisiopatología del tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID, niveles del dímero D y gravedad, su tratamiento y profilaxis. En cuanto a la localización y distribución del embolismo pulmonar se clasifico según afecta a las arterias principales, lobares, segmentarias, y subsegmentarias, además de indicar si el émbolo se localiza en el pulmón derecho, izquierdo o bilateral. Otro criterio de inclusión es que solamente se seleccionaron aquellos estudios que utilizaron el angioTAC para la confirmación de la patología. También se tuvo en cuenta el tamaño muestral, seleccionando aquellos trabajos que incluían un mínimo de 20 pacientes. Se excluyeron estudios publicados en idiomas diferentes a los

indicados en los criterios de inclusión, los realizados fuera del ámbito hospitalario, no accesibles a la totalidad del texto, artículos no originales y casos clínicos individuales.

2.4 Estrategia de búsqueda

En primer lugar, se realizó una primera búsqueda en las bases de datos PubMed, EMBASE Y SCOPUS utilizando los Decs y Mesh seleccionados y aplicando los criterios de inclusión y exclusión citados anteriormente obteniéndose un total de 390 artículos. Tras aplicación del filtro de texto completo gratis, la búsqueda queda reducida a 345 estudios. Posteriormente se aplicó la opción de estudios que incluyan datos asociados y el periodo comprendido entre el año 2019 hasta el 2023, además de eliminar los textos duplicados, quedándose reducida a 92 artículos. Entre estos se realiza una selección más detallada seleccionando los trabajos que hablen sobre el TEP en pacientes COVID-19 incluyendo la prevalencia, fisiopatología, características, dímero D, localización y tratamiento con la correspondiente profilaxis, preseleccionando 58 artículos. De estos realizamos un último descarte, eliminando 21 artículos por hablar de eventos trombóticos en pacientes COVID centrándose más en la generalidad en vez de en particular del TEP. También se descartan tres artículos por ser respuestas a dos artículos ya incluidos para este estudio. Por último, se descartan 6 estudios que hablan sobre reporte de casos que tiene escasa relevancia para nuestro trabajo. Como resultado obtenemos un total de 28 artículos útiles para la realización de la revisión sistemática. Se adjunta en anexos el correspondiente diagrama de flujo de selección de los artículos que refleja la estrategia de búsqueda.

3. RESULTADOS

En cuanto a las características generales de los textos utilizados para esta revisión, se puede observar el gran impacto que ha supuesto la pandemia en cuanto a la investigación, ya que se han incluido artículos muy recientes procedentes de una gran variedad de países y varios continentes, esto refleja la urgente necesidad de adoptar medidas para hacer frente a la presente crisis sanitaria mundial. La mayoría son estudios europeos, siendo Italia el país que más ha contribuido presentando 6 artículos, en segundo lugar, tenemos a Francia con 4 publicaciones, Reino Unido y USA incluyen 3 cada uno, destacar también que contamos con la presencia de 2 publicaciones locales de España y por último Nueva Zelanda, Canadá, Alemania, México, Corea y Marruecos cuentan con un estudio cada uno. Importante destacar que 13 de las publicaciones son trabajos multicéntricos. El tamaño muestral de los estudios seleccionados oscila desde un mínimo de 26 pacientes¹³ hasta un máximo de 10837 participantes²², a excepción del estudio francés¹⁷ que incluye a todos los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en Francia desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2020. Además, se incluyen 5 metaanálisis que recogen la suma de diferentes tamaños muestrales de los estudios integrantes siendo todos superiores a 3000 pacientes^{6,16,20,23,28}. Las medias de edad de los participantes se sitúan en torno a los 65 años y una ligera mayoría son hombres.

Observamos que los estudios se han realizado en una gran variedad de departamentos y servicios, esto refleja de cómo afecta el COVID-19 a los diferentes órganos y sistemas dentro de la medicina. La mayoría, 7 son provenientes de UCI^{6,13,14,17,24,25,26}, destacar también el servicio de radiología^{5,7,10,11,16,19}, con 6 estudios, el servicio de urgencias y emergencias^{6,13,14,22} con 4, medicina interna o hospitalización^{6,12,23}, y otros servicios importantes como cardiología, anestesia y hematología. En cuanto al diseño, 17 son estudios retrospectivos transversales utilizando y comparando varias cohortes o casos y controles. También se han incluido 5 metaanálisis, que analizan la información de múltiples investigaciones obteniendo unas conclusiones de gran valor e impacto^{6,16,20,23,28}. Por último, indicar la presencia de dos estudios prospectivos^{21,24}.

En cuanto a la incidencia del embolismo pulmonar en pacientes COVID-19, prácticamente todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática afirman que el TEP se presenta de una forma más frecuente en esta enfermedad, obteniendo unos porcentajes de prevalencia que oscilan entre 3-57%. Los valores de incidencia más altos los podemos observar en el estudio italiano con un 44,7%, que analiza el embolismo pulmonar en pacientes hospitalizados⁷. También en otro artículo italiano encontramos un 57% de prevalencia, que habla sobre la asociación del EP en pacientes con neumonía severa¹⁴. En los estudios inglés y el marroquí también observamos una elevada incidencia con un 46,2% y 36,9% correspondientemente^{15,18}. Por el contrario, en cuanto a trabajos con menos prevalencia encontramos, el estudio francés que trata de analizar un aumento de hospitalizaciones por EP en pacientes COVID-19 en comparación a embolismos pulmonares en pacientes sin el virus, obteniendo una prevalencia de un 3,7% de TEP en pacientes COVID, en este estudio cabe destacar que se analizaron todos los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en Francia desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2020¹⁷. Es importante destacar el trabajo americano ya que es el único estudio que no afirma con claridad una mayor prevalencia del TEP en pacientes SARS-CoV2 positivos, como bien indica su título, la embolia pulmonar no tiene una incidencia inusualmente alta entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, mostrando una prevalencia estimada del tan solo 3% en aquellos estudios que el tamaño muestral supera los 400 pacientes²⁰. Por último, remarcar el estudio canadiense el cual nos sorprende con una incidencia de EP del 3,1% en pacientes COVID-19 positivos durante el seguimiento de 30 días en urgencias, frente al 4,1% de EP en pacientes negativos para el virus, durante el mismo periodo y servicio²². Otra aportación destacada ofrece el trabajo británico indicando una mayor prevalencia de TEP 23,6% en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 frente al 6,9% en afectados por NAC¹⁹.

En cuanto a la gravedad y los valores del dímero-D en pacientes COVID-19 con TEP, la mayoría de las referencias seleccionadas para este trabajo indican una significativa elevación de los niveles de este marcador en pacientes con TEP afectados de COVID-19 frente a pacientes con el virus pero sin presentar embolia pulmonar, siendo esto respaldado por valores significativos de p. Destacamos el

estudio italiano⁸ refleja una clara elevación del dímero-D en paciente con embolismo pulmonar y COVID-19 con un valor de $p < 0,001$ además añade que estos pacientes presentan unos valores de leucocitos más elevados, esto también lo podemos observar en otros estudios^{6,7,10,14,18,21,23}. Varios trabajos afirman una relación importante entre los niveles del dímero-D con embolias pulmonares más graves y difusas a lo que también contribuyen los niveles elevados de PCR y fibrinógeno^{6,7,14,18}. También encontramos dos trabajos que indican que los pacientes COVID-19 con embolismo pulmonar presentan unos niveles del dímero-D ligeramente elevados frente a los pacientes con TEP pero no afectados por el virus con una $p = 0,41$, no significativo^{5,11}. Como contraste tenemos el estudio italiano que refleja unos valores del dímero-D más elevados en pacientes COVID con TEP pero con un valor $p = 0,316$, no significativo¹². Por último, destacamos los estudios que indican la utilización de un valor umbral del dímero-D para obtener una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo importante para afrontar el diagnóstico del embolismo pulmonar^{6,16,18,19,22}. Destacamos el estudio canadiense según el cual establece un umbral de 500ng/MI del dímero-D, obtenemos una sensibilidad de 97,8%, especificidad 40,9% y un VPN del 99,8%²².

Respecto a la localización y distribución de los émbolos pulmonares en pacientes COVID-19, lo clasificamos en distales (arterias segmentarias y subsegmentarias), medias (arterias lobulares) y proximales (arterias centrales y tronculares principales). La mayoría de los estudios indican una mayor prevalencia de TEP de distribución distal, un total de 6 artículos^{6,8,10,11,15,16}. En cuanto a la mayor incidencia de embolias pulmonares de localización medial, que correspondería a las arterias pulmonares lobares, encontramos también varios estudios, un total de 5^{5,14,18,19,21}. Por último, hay que destacar el artículo francés que habla sobre el elevado riesgo de trombosis en pacientes con infección severa por SARS-CoV2 que indica mayor prevalencia de émbolos proximales, en particular en las arterias tronculares con un 36%²⁴.

En cuanto al tratamiento anticoagulante con HBPM o HNF en pacientes con COVID-19 como método para prevenir las complicaciones tromboticas entre ellas, el tromboembolismo pulmonar, se han incluido varios estudios que comparan el tratamiento a dosis profiláctica estándar versus dosis aumentadas

de anticoagulación^{13,14,21,23,24,25,26,27,28}. El estudio británico indica una menor prevalencia de eventos tromboticos utilizando una dosis mixta de anticoagulación, combinando las dosis estándar de profilaxis con las dosis terapéuticas aumentadas, $p=0,003$ ²³. También en el artículo frances se puede observar que las dosis aumentadas de anticoagulación se asocian significativamente con la reducción de complicaciones tromboticas, $p=0,014$ y embolias pulmonares, $p=0,037$ todo ellos sin aumentar el riesgo de sangrado²⁶. En discrepancia encontramos el estudio de Lavino et al²⁵ y sus colaboradores según el cual la trombopprofilaxis mejorada no revela diferencia en eventos tromboticos frente a la estándar $p=0,4$. Encontramos 3 estudios que coinciden que el tratamiento anticoagulante a dosis estándar no descarta la posibilidad de aparición de TEP^{13,14,24}. En el estudio americano se evalúa un protocolo de anticoagulación con dosis específica para cada paciente, se observa menos eventos tromboticos 4,4% frente al grupo sin protocolo 10,7%, $p=0,002$., los eventos hemorrágicos también fueron menores $p=0,001$., al igual que la mortalidad $p=0,02$ ²⁷. Por último, en el artículo de Patell et al²⁸ y sus colaboradores se observa menos eventos tromboticos en pacientes que recibieron dosis de profilaxis estándar frente a los que no recibieron ninguna dosis $p=0,002$. En cambio, no hay diferencia significativa entre los que recibieron la dosis profiláctica frente a la dosis terapéutica $p=0,54$. Destacar mayor incidencia de eventos hemorrágicos en el grupo de anticoagulación terapéutica. Se adjunta en anexos tabla 1 y 2 sobre la identificación de los estudios y características de los estudios incluidos correspondientemente.

4. DISCUSIÓN

Como ya se sabe, la enfermedad por COVID-19 genera una auténtica tormenta inflamatoria en el organismo debido a la activación de los diferentes mecanismos del sistema inmune para hacer frente al virus^{1,2,3,4,6,10,12,18,24,27}. Se origina una potente respuesta tanto de la inmunidad innata como la adaptativa a través de la activación de las diferentes citosinas y factores de inflamación produciendo inflamación endotelial, movilización de plaquetas, leucocitos, activación de complemento, generación de trombina, movilización de polimorfonucleares y linfocitos, etc^{1,2,3,4}.

Este proceso de defensa por efecto dominó altera el sistema hemostático, generando un estado protrombótico en el organismo que puede llegar a producir el síndrome de coagulación intravascular diseminada con unas consecuencias fatales. Por tanto, no es de sorprender que, tras revisar los diferentes estudios incluidos en este trabajo, el TEP tenga una prevalencia más elevada en los pacientes afectados por COVID-19. Destacamos varios estudios con prevalencias cercanas al 50%, que refuerzan con gran solidez esta teoría^{7,14,15,18}. Además, es curioso observar que el TEP en pacientes COVID-19 tiene una mayor incidencia en hombres que en mujeres y en edades superiores a los 60 años^{5,6,7,8,10,11,13,14,15,18,25,26}, esto indica una mayor tendencia de sexo masculino a desarrollar eventos trombóticos en esta patología y confirma la evidencia actual de mayor prevalencia de eventos cardiovasculares en hombres que en mujeres a partir de los 60 años. También es curioso observar que varios estudios indican que enfermedades crónicas y comorbilidades como HTA, DM, dislipemias, antecedentes de IAM, enfermedades autoinmunes, toma de anticonceptivos no parecen ser un factor potenciador de desarrollar TEP en pacientes con SARS-CoV2, ya que las incidencias de esta patología en COVID-19 no es significativamente superior a pacientes sin ellas^{8,6,7,13,14,25,19}. Esto sugiere el elevado potencial que presenta el COVID-19 por sí mismo y de forma independiente para producir una complicación trombótica.

También, se puede observar, que el TEP ocurre con mayor frecuencia en pacientes que han precisado ingreso en plantas de hospitalización y sobre todo en la unidad de cuidados intensivos, donde también la mortalidad fue

mayor^{6,7,11,15,17,20,25,26}. Por tanto podemos indicar que la hospitalización si supone un factor de riesgo potencial para desarrollar TEP en pacientes COVID-19, por ello en estos casos se debería prestar una mayor vigilancia a estos pacientes, siendo conveniente el establecimiento las medidas preventivas adecuadas y ser capaz de realizar un diagnóstico precoz y tratamiento, para reducir la gran morbimortalidad que supone esta patología. Un punto importante a destacar en esta revisión bibliográfica y que puede tener un gran interés para futuras investigaciones es, la inclusión de varios estudios de importante valor en los cuales se afirma que la prevalencia de TEP en pacientes COVID-19 es similar a la prevalencia de esta patología en la población general. Se trata del estudio frances¹⁷ que trata de analizar un aumento de hospitalizaciones por EP en pacientes COVID-19 en comparación a embolismos pulmonares en pacientes sin el virus, y el estudio americano²⁰, según el cual, la embolia pulmonar no tiene una incidencia inusualmente alta entre los pacientes hospitalizados por COVID-19. Estos trabajos afirman que a mayor número de tamaño muestral más se acerca la prevalencia del TEP a valores de normalidad^{17,20}. Es una hipótesis bastante sorprendente con lo expuesto hasta ahora que para poder afirmarla se necesitaría realizar más estudios incluyendo un tamaño muestral elevado superando los 500 pacientes por ensayo, para lo cual es necesario una gran cantidad de medios y recursos.

Tras analizar los diferentes estudios seleccionados, no cabe ninguna duda de que los pacientes con COVID-19 afectos de TEP presentan niveles de dímero-D más elevados que los afectos por el virus, pero sin el evento trombótico^{5,6,7,8,10,11,12,14,16}. También hemos observado que varios trabajos afirman que los pacientes COVID-19 y TEP presentan el dímero-D ligeramente más aumentado que los afectos por TEP solamente^{5,11,12}. Esto puede tener su explicación en que este marcador también es un indicador de inflamación por lo cual, en los pacientes COVID-19 y TEP, el origen de su elevación lo encontramos por un lado en el evento embólico propiamente dicho y por otro lado en la potente respuesta inflamatoria que genera el SARS-CoV2, mientras en los afectos de TEP solamente en el evento trombótico, por lo que sería lógico que la inflamación fuera algo menor^{5,12}. A pesar de todo, estos estudios no han conseguido obtener una fuerte evidencia de esta hipótesis encontrando unos valores de P no

significativos. Para poder demostrarlo se necesitan hacer estudios más a fondo comparando eventos trombóticos de similares características entre los dos grupos y entre pacientes con similar estado clínico, ya que comparar eventos trombóticos de diferentes características y entre pacientes con diferentes estados basales falsearía mucho los valores del dímero D que es muy sensible a pequeños cambios. En cuanto al valor diagnóstico del dímero-D, las evidencias seleccionadas indican que este marcador presenta una elevada utilidad para poder descartar TEP en caso de duda diagnóstica, ya que presenta unos valores de sensibilidad y un valor predictivo negativo muy buenos^{6,7,8,10,14,18,21,23}. En cambio, presenta escaso valor para confirmar el evento trombótico por presentar un valor predictivo positivo y una especificidad limitadas^{6,7,8,10,14,18,21,23}. También hemos observado una importante relación entre los niveles del dímero-D con embolias pulmonares más graves y difusas a lo que también contribuyen niveles más elevados de PCR y fibrinógeno^{6,7,14,18}. Esto tiene su utilidad en determinar el nivel de gravedad del TEP al que se está enfrentando.

En esta revisión se ha observado que la localización de los émbolos en pacientes COVID-19 y TEP se localiza más frecuentemente a nivel distal afectando a las arterias segmentarias y subsegmentarias^{6,8,10,11,15,16}. También no es infrecuente en estos pacientes encontrar embolias de localización medial en las arterias lobulares^{5,14,18,19,21}. Estas características originan trombo embolismos pulmonares de unas intensidades leves-moderadas. Como desventaja es que resulta más difícil llegar al diagnóstico definitivo ya que los síntomas son menos específicos, pero, por otro lado, como beneficio, obtenemos que, en caso de realizar un diagnóstico precoz, se tiene mayor margen para estabilizar y tratar al paciente. Por ello se remarca la importancia de realizar un diagnóstico precoz del TEP en estos pacientes.

En cuanto al tratamiento y profilaxis anticoagulante del TEP en pacientes COVID-19 podemos observar que, según las evidencias seleccionadas parece claro que está indicado la administración de trombopprofilaxis en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 a menos que existan contraindicaciones absolutas como hemorragia activa o trombocitopenia profunda^{13,14,21,23,24,25,26,27,28}. Como anticoagulantes de elección se prefiere la utilización de heparina no fraccionada por vía intravenosa o la HBPM por vía subcutánea, ya que tienen vidas medias

más cortas y menos interacciones con otros medicamentos utilizados para la enfermedad de COVID-19. Tras analizar los estudios seleccionados para esta revisión, observamos una clara falta de consenso sobre la estrategia a seguir y las dosis de anticoagulación a utilizar. Varios trabajos afirman que aumentando la dosis por encima de la dosis profiláctica estándar acercándose a las dosis terapéuticas, se consigue reducir los eventos trombóticos y no aumentar el riesgo de complicaciones^{23,26}. Mientras que otros estudios muestran que no hay diferencia significativa entre usar dosis profilácticas frente a dosis terapéutica, las cuales además aumentan el riesgo potencial de hemorragia^{25,28}. Quizás la línea a seguir la encontramos en el estudio Americano²⁷ que consistió en la elaboración de un protocolo establecido para el ajuste de la dosis específica para cada paciente de forma individualizada, obteniendo unos resultados prometedores. Se observó reducción de los eventos trombóticos, eventos hemorrágicos y disminución de la mortalidad.

Como fortalezas de este estudio tenemos que destacar que la búsqueda se ha realizado en 3 bases de datos de importante impacto científico. También destacamos la minuciosa selección de las palabras claves ajustándose adecuadamente a la estrategia de búsqueda. Además, la selección de los artículos se ha realizado cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Es importante remarcar la diferente procedencia de los diferentes artículos incluyendo diversos países y varios continentes, esto aporta un valor más global a los resultados del tema de estudio. Destacamos que todos los artículos incluidos representan la más reciente actualidad y abordan un tema de vital importancia como es el tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID-19, que representa una emergencia sanitaria global.

Respecto a las limitaciones, hay que destacar que no se ha analizado la literatura gris existente sobre el tema de estudio. Además, la mayoría de los artículos seleccionados son en inglés, faltando mayor contribución de literatura hispanoamericana. Otra limitación se encuentra en el corto periodo de tiempo de investigación ya que es un tema muy reciente y por ello se pueden encontrar ciertos resultados con falta de respaldo de investigaciones anteriores.

5. CONCLUSIONES

La literatura actual apoya el aumento de la prevalencia del tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID-19, debido al estado trombótico y proinflamatorio que genera este virus.

Los niveles del dímero- D aumentan significativamente en pacientes con tromboembolismo pulmonar y afectos por COVID-19 aunque no de forma relevante frente a los pacientes con TEP sin el virus. Este marcador resulta de gran utilidad para descartar TEP en caso de duda diagnóstica ya que presenta un significativo valor predictivo negativo y una elevada sensibilidad.

La localización de los émbolos en los pacientes con tromboembolismo pulmonar en COVID-19 se encuentra con mayor frecuencia a nivel distal afectando con mayor frecuencia a las arterias segmentarias y subsegmentarias dando eventos de intensidades leves-moderados.

En cuanto al tratamiento y profilaxis anticoagulante del TEP en pacientes COVID-19, está indicado la administración de trombopprofilaxis en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 a menos que existan contraindicaciones absolutas, aunque observamos una clara falta de consenso sobre la estrategia a seguir y las dosis de anticoagulación a utilizar, necesitando más investigaciones y la elaboración de protocolos específicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Accini Mendoza JL, Nieto Estrada VH, Beltrán López N, Ramos Bolaños E, Molano Franco D, Dueñas Castell C, et al. Actualización de la Declaración de consenso en medicina crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de COVID-19. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [Internet]. 2020;20:1–112. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0122726220300859>
2. Scatularo, C. E., Farina, J., Cigalini, I. M., Pérez, G., Wyss, F. S., Saldarriaga, C., & Baranchuk, A. (2021). Tromboembolismo pulmonar agudo en tiempos de SARS-CoV-2: diagnóstico y tratamiento. *Archivos de cardiología de México*, 91, 55-63.
3. 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). Prediction of pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 infection. Predicción del desarrollo de tromboembolia pulmonar en pacientes con infección por SARS-CoV-2. *Medicina clinica*, 158(5), 206–210.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.028>
4. López-Reyes, R., Oscullo, G., Jiménez, D., Cano, I., & García-Ortega, A. (2021). Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica [Thrombotic Risk and Covid-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnostic and Therapeutic Approach]. *Archivos de bronconeumología*, 57, 55–64.
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.033>
5. Martínez Chamorro E, Revilla Ostolaza TY, Pérez Núñez M, Borrueal Nacenta S, Cruz-Conde Rodríguez-Guerra C, Ibáñez Sanz L. Pulmonary embolisms in patients with COVID-19: a prevalence study in a tertiary hospital. *Radiol (Engl Ed)* [Internet]. 2021 [citado el 28 de marzo de 2023];63(1):13–21. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228959/>

6. Kwee RM, Adams HJA, Kwee TC. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis. *Eur Radiol* [Internet]. 2021 [citado el 28 de marzo de 2023];31(11):8168–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33966132/>
7. ppolito D, Giandola T, Maino C, Pecorelli A, Capodaglio C, Ragusi M, et al. Acute pulmonary embolism in hospitalized patients with SARS-CoV-2-related pneumonia: multicentric experience from Italian endemic area. *Radiol Med* [Internet]. 2021 [citado el 29 de marzo de 2023];126(5):669–78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33417194/>
8. Loffi M, Regazzoni V, Toselli M, Cereda A, Palmisano A, Vignale D, et al. Incidence and characterization of acute pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A multicenter Italian experience. *PLoS One* [Internet]. 2021 [citado el 30 de marzo de 2023];16(1):e0245565. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33481902/>
9. Husser D, Hohenstein S, Pellissier V, König S, Ueberham L, Hindricks G, et al. Hospitalizations, resource use and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany during the Covid-19 pandemic. *Thromb Res* [Internet]. 2021 [citado el 30 de marzo de 2023];202:145–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33839381/>
10. Cau R, Pacielli A, Fatemeh H, Vaudano P, Arru C, Crivelli P, et al. Complications in COVID-19 patients: Characteristics of pulmonary embolism. *Clinical Imaging*. 2021 Sep;77:244–9.
11. García-Lledó A, Del Palacio-Salgado M, Álvarez-Sanz C, Pérez-Gil MM, Cruz-Díaz Á. Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2022;222(6):354–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256521000084>
12. Polo Friz H, Gelfi E, Orenti A, Motto E, Primitz L, Donzelli T, et al. Acute pulmonary embolism in patients presenting pulmonary deterioration after hospitalisation for non-critical COVID-19. *Intern Med J* [Internet]. 2021 [citado el 31 de marzo de 2023];51(8):1236–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33834578/>

13. Bobadilla-Rosado LO, Mier Y Teran-Ellis S, Lopez-Pena G, Anaya-Ayala JE, Hinojosa CA. Clinical outcomes of Pulmonary Embolism in Mexican patients with COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2021 [citado el 31 de marzo de 2023];27:10760296211008988. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33813911/>.
14. Valle C, Bonaffini PA, Dal Corso M, Mercanzin E, Franco PN, Sonzogni A, et al. Association between pulmonary embolism and COVID-19 severe pneumonia: Experience from two centers in the core of the infection Italian peak. *Eur J Radiol* [Internet]. 2021 [citado el 3 de abril de 2023];137(109613):109613. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109613>
15. Vlachou M, Drebes A, Candilio L, Weeraman D, Mir N, Murch N, et al. Pulmonary thrombosis in Covid-19: before, during and after hospital admission. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2021 [citado el 3 de abril de 2023];51(4):978–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02370-7>.
16. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Radiology* [Internet]. 2021 [citado el 4 de abril de 2023];298(2):E70–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020203557>.
17. Tankere P, Cottenet J, Tubert-Bitter P, Mariet A-S, Beltramo G, Cadranel J, et al. Impact of COVID-19 and lockdowns on pulmonary embolism in hospitalized patients in France: a nationwide study. *Respir Res* [Internet]. 2021 [citado el 4 de abril de 2023];22(1):298. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-021-01887-6>.
18. Laouan Brem F, Asmae B, Amane Y, Bouazzaoui M-A, Chaymae M, Rasras H, et al. Diagnostic accuracy of D-dimers for predicting pulmonary embolism in COVID-19-patients. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2021 [citado el 4 de abril de 2023];27:10760296211057900. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34905979/>.
19. El-Sayed MS, Jones TA. Risk of acute pulmonary embolism in COVID-19 pneumonia compared to community-acquired pneumonia: a retrospective case-control study. *Clin Radiol* [Internet]. 2021 [citado el 4 de abril de

- 2023];76(7):549.e17-549.e24. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33879323/>.
20. Gallastegui N, Zhou JY, Drygalski A von, Barnes RFW, Fernandes TM, Morris TA. Pulmonary embolism does not have an unusually high incidence among hospitalized COVID19 patients. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2021 [citado el 4 de abril de 2023];27:1076029621996471. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33689493/>.
21. Jevnikar M, Sanchez O, Chocron R, Andronikof M, Raphael M, Meyrignac O, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 at the time of hospital admission. *Eur Respir J* [Internet]. 2021 [citado el 4 de abril de 2023];58(1):2100116. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00116-2021>.
22. Lin K, Xu K, Daoust R, Taylor J, Rosychuk RJ, Hau JP, et al. Prognostic association between d-dimer thresholds and 30-day pulmonary embolism diagnosis among emergency department patients with suspected SARS-CoV-2 infection: a Canadian COVID-19 Emergency Department Rapid Response Network study. *CJEM* [Internet]. 2023 [citado el 5 de abril de 2023];25(2):134–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s43678-022-00440>.
23. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* [Internet]. 2021 [citado el 5 de abril de 2023];26(4):415–25. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33818197/>.
24. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [citado el 6 de abril de 2023];46(6):1089–98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367170/>
25. Lavinio A, Ercole A, Battaglini D, Magnoni S, Badenes R, Taccone FS, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care*

- [Internet]. 2021 [citado el 6 de abril de 2023];25(1):155. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888132/>.
26. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Godet J, Poissy J, Garrigue D, et al. Impact of high-dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Chest* [Internet]. 2021 [citado el 6 de abril de 2023];159(6):2417–27. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33465342/>.
27. Farrar JE, Trujillo TC, Mueller SW, Beltran L, Nguyen C, Hassell K, et al. Evaluation of a patient specific, targeted-intensity pharmacologic thromboprophylaxis protocol in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2022 [citado el 10 de abril de 2023];53(2):446–53. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34410561/>.
28. Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic thromboprophylaxis and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19: A pooled analysis. *Thromb Haemost* [Internet]. 2021 [citado el 10 de abril de 2023];121(1):76–85. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378787/>.

ANEXOS

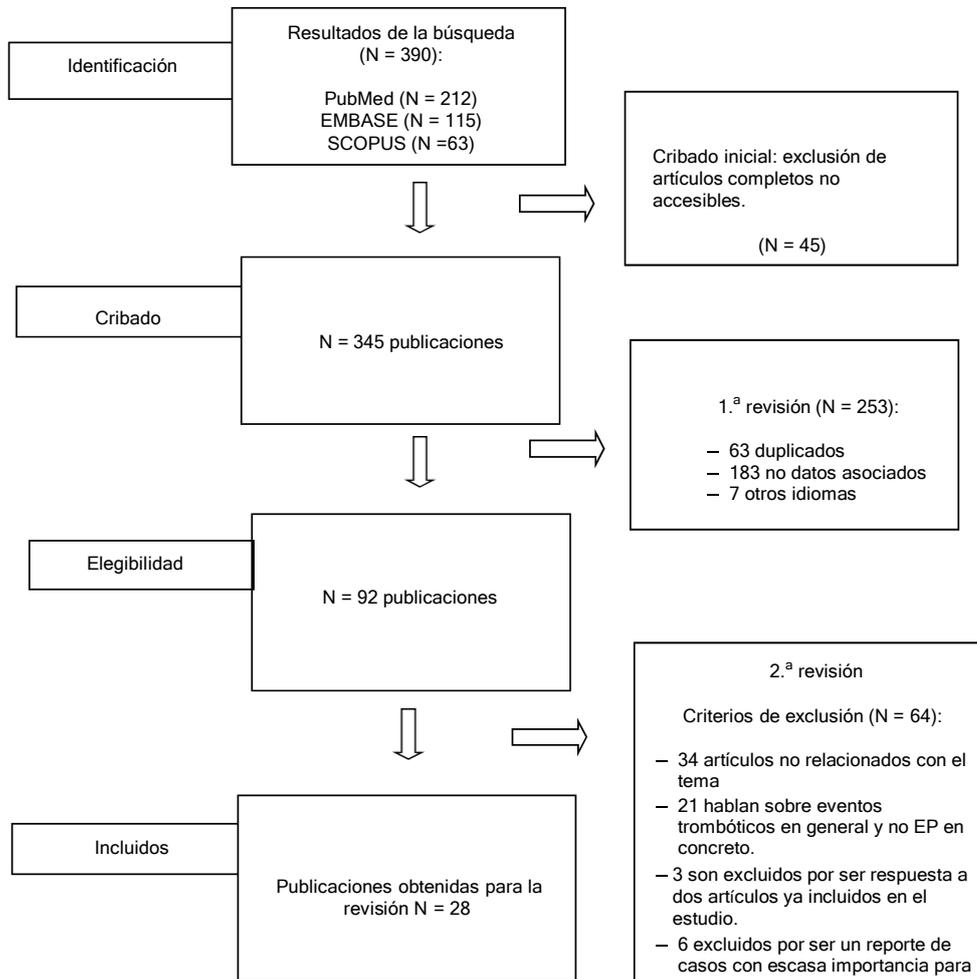


Figura1. Diagrama de flujo. Selección de los artículos

Tabla 1. Identificación de los estudios.

Título	Autores	Año	Revista	MT	País
Tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19: estudio de prevalencia en un hospital terciario	Martínez Chamorro E et al	2020	<i>Radiología</i>	No	España
Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis	Kwee RM et al	2021	<i>European Radiology</i>		Nueva Zelanda
Acute pulmonary embolism in hospitalized patients with SARS-CoV-2-related pneumonia: multicentric experience from Italian endemic area	Ippolito D et al	2021	<i>Radiología Medica</i>	Si	Italia
Incidence and characterization of acute pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A multicenter Italian experience	Loffi M et al	2021	<i>PLOS ONE</i>	Si	Italia
Hospitalizations, resource use and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany during the Covid-19 pandemic	Husser D et al	2021	<i>Thrombosis Research</i>	Si	Alemania
Complications in COVID-19 patients: Characteristics of pulmonary embolism	Cau R et al	2021	<i>Clinical imaging</i>	Si	Italia
Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas	García-Lledo A et al	2021	<i>Revista clínica Española</i>	No	España
Acute pulmonary embolism in patients presenting pulmonary deterioration after hospitalisation for non-critical COVID-19	Polo Friz H et al	2021	<i>Internal Medicine Journal</i>	No	Italia
Clinical Outcomes of Pulmonary Embolism in Mexican Patients With COVID-19	Bobadilla-Rosado LO et al	2021	<i>Clinical and Applied Thrombosis-Hemostasis</i>	No	México
Association between pulmonary embolism and COVID-19 severe pneumonia: Experience from two centers in the core of the infection Italian peak	Valle C et al	2021	<i>European Journal of Radiology</i>	Si	Italia
Pulmonary thrombosis in Covid-19: before, during and after hospital admission.	Vlachou M et al	2021	<i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i>	No	Reino Unido
Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis	Shuh YJ et al	2021	<i>Radiology</i>	Si	Korea

MT: estudio multicéntrico

Tabla 1. Continuación

Título	Autores	Año	Revista	MT	País
Impact of COVID-19 and lockdowns on pulmonary embolism in hospitalized patients in France: a nationwide study	Tankere P et al	2021	<i>Respiratory Research</i>	Si	Francia
Diagnostic Accuracy of D-Dimers for Predicting Pulmonary Embolism in COVID-19-Patients	Laouan Brem F	2021	<i>Clinical and Applied Thrombosis-Hemostasis</i>	No	Marruecos
Risk of acute pulmonary embolism in COVID-19 pneumonia compared to community-acquired pneumonia: a retrospective case-control study	El-Sayed MS et al	2021	<i>Clinical Radiology</i>	Si	Reino Unido
Pulmonary Embolism Does Not Have an Unusually High Incidence Among Hospitalized COVID19 Patients	Gallastegui N et al	2021	<i>Clinical and Applied Thrombosis-Hemostasis</i>		USA
Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 at the time of hospital admission.	Jevnikar M et al	2021	European Respiratory Journal	Si	Francia
Prognostic association between d-dimer thresholds and 30-day pulmonary embolism diagnosis among emergency department patients with suspected SARS-CoV-2 infection: a Canadian COVID-19 Emergency Department Rapid Response Network study	Lin K et al	2023	<i>Canadian Journal of Emergency Medicine</i>	Si	Canada
Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis	Kollias A et al	2021	<i>Vascular Medicine</i>		Reino Unido
High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study	Helms J	2020	<i>Intensive Care Medicine</i>	Si	Francia
Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units	Lavinio A et al	2021	<i>Critical Care</i>	Si	Italia
Impact of High-Dose Prophylactic Anticoagulation in Critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonia	Tacquard C et al	2021	<i>Chest</i>	Si	Francia
Evaluation of a patient specific, targeted-intensity pharmacologic thromboprophylaxis protocol in hospitalized patients with COVID-19	Farrar JE et al	2022	<i>Thrombosis and Thrombolysis</i>	No	USA
Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis	Patell R et al	2021	<i>Thrombosis and Haemostasis</i>	No	USA

MT: estudio multicéntrico.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la

Ref.	Objetivos	N	Valor estadístico	Sexo	Edad	Diseño	Servicio	Conclusión
5	-Prevalencia TEP en pacientes COVID. -Gravedad y los niveles del dímero D -Localización TEP en pacientes COVID	492	-TEP COVID: 26%. -TEP no COVID: 16,3%. -P=0,0197 -Localización: medial 46% y distal 34%.	-Hombres 65% -Mujeres 45%	62,4 +- 16,8	Retrospectivo Trasversal	Servicio de radiodiagnóstico	-Prevalencia de TEP esta aumentada en los pacientes COVID-19. -No diferencias significativas en la localización del material embólico ni en la elevación del dímero D respecto a no COVID.
6	-Frecuencia de embolia pulmonar en pacientes con COVID-19. -Utilidad de la elevación del dímero D para la realización de angiografía pulmonar computarizada	-71 estudios incluidos en el meta-análisis que comprendió un total 8086 pacientes con COVID.	-TEP pacientes COVID 31,1% -EP localización periférica pacientes COVID 65,3%.	-65 % hombres. -45% Mujeres.	Media 60 años.	Meta-análisis.	Servicios de Urgencias, hospitalización y UCI	-Mayor prevalencia EP en pacientes COVID, siendo más frecuente en UCI. -localización más común de la EP en las arterias pulmonares periféricas.
7	Analizar la EP por Angiotac de tórax en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, según la gravedad, junto con los hallazgos clínicos y analíticos.	170	EP pacientes SARS-CoV-2 hospitalizados 44,7%	-Hombres 76% -Mujeres 24%	62 +- 15 años	Retrospectivo transversal	Departamento de diagnóstico de radiología.	-Los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 presentan mayor incidencia acumulada de TEP en comparación a la población general. -La EP más grave y difusa se produce en pacientes con niveles dímero D y PCR elevados.
8	Ocurrencia de EP en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y descripción de sus factores de riesgo, características y resultados.	333	-EP en 109 pacientes, 33%. -Trombos segmentarios 46%. -Mortalidad EP: 27%.	-Hombres 68% -Mujeres 32%	Media de 64 años	Cohortes retrospectivo, multicéntrico, observacional	Departamento de cardiología.	-La mayoría de los EP fueron distales. -Fuerte asociación entre los niveles altos del dímero D y EP.

Tabla 2. Continuación

Ref.	Objetivo	N	Valor estadístico	Edad	Sexo	Diseño	Servicio	Conclusión
9	-Determinar la hospitalización, tratamiento y resultados para la embolia pulmonar durante la pandemia de Covid-19 de 2020 y un periodo de control correspondiente de 2016-2019.	-1,036,126 hospitalizaciones totales en 2020 (grupo estudio). - 4,648,771 hospitalizaciones entre 2016 y 2019 (grupo control).	Tasas de incidencia por cada 100 000 habitantes: -EP 2016-2019: 298 diagnostico principal. -EP 2020: 373 diagnostico principal. - valor p: <0,001. -EP 2020 SARS-CoV2 -: 371. -EP 2020 SARS-CoV2+: 525. - valor p: 0,1125.	-EP 2020: 69+15,3 años. -EP 2016-2019: 68+15,4 años.	-EP 2020 hombres: 51,2% y mujeres 48,8%	Análisis retrospectivo de cohortes.	Helios Hospitals, Alemania	-Probablemente los émbolos pulmonares asociados con el Covid-19 se ubiquen en los segmentos pulmonares periféricos y sean menos extensos. - El curso hospitalario con utilización de cuidados intensivos ventilación mecánica y mortalidad hospitalaria sugiere una enfermedad más leve.
10	-Evaluar las características de la clínica y los valores de laboratorio de los pacientes con COVID-19 por sospecha de TEP.	84	-Pacientes presentaron EP, 28%. -localización émbolos: subsegmentarios 24%. -Nivel superior dímero d en pacientes con EP, p:<0,01.	60,4 +16 años.	-Hombres 68% -Mujeres 32%	Retrospectivo transversal	Radiología	-Confirmación de la alta incidencia EP en pacientes con COVID-19. -La gravedad de la TAC, nivel bajo de saturación y los niveles elevados de dímero D indican la realización de angio-TAC.
11	Conocer la incidencia del tromboembolismo pulmonar durante la pandemia, sus características clínicas y radiológicas.	-Periodo control (2019): 145 pacientes. -Periodo estudio 465 pacientes.	-Periodo control 15,2% TEP vs periodo estudio 21,3%. -Niveles dímero D más elevados en periodo estudio, pero no significativos p=0,017. -TEP en COVID-19 más frecuentemente distales, p=0,02.	65,1+19 años	Hombres 69,7%. Mujeres 30,3%	Retrospectivo transversal	Cardiología, departamento de medicina de universidad de Alcalá y servicio de radiología.	-Existe un riesgo incrementado de sufrir un TEP durante la pandemia por SARS-CoV2, que afecta a pacientes con perfil clínico diferente y causa más frecuentemente TEP distales.
12	Evaluar la prevalencia de TEP en pacientes hospitalizados por COVID-19 no críticos que presentaron deterioro clínico e investigar la asociación de variables clínicas y bioquímicas.	41	-TEP 19,51% (IC 95%). -TEP recuento más elevado de glóbulos blancos p=0,007. -Valores de dímero D más elevados en TEP aunque no significativos p=0,316.	Media 67 años	Mujeres 75% Hombres 25%	Cohortes retrospectivo	Medicina interna	-Los pacientes que presentan deterioro pulmonar posterior a la hospitalización por COVID-19, la prevalencia de TEP es alta.

Tabla 2. Continuación

Ref.	Objetivo	N	Valor estadístico	Edad	Sexo	Diseño	Servicio	Conclusión
13	Describir las características clínicas y los resultados de los pacientes con COVID-19 diagnosticados con EP durante su estancia hospitalaria.	26	-Hospitalización: 46% ingresaron en UCI. -Diferencia significativa en la mortalidad 83% en el grupo con menos de 7 días en UCI ($P= .004$) -50% pacientes desarrollaron EP a pesar de la anticoagulación profilácticas	Media 56,8 años.	Hombres 81%. Mujeres 19%	Análisis retrospectivo	Urgencias, UCI	-Existe una necesidad urgente de revisar la terapia antitrombótica en estos pacientes para mejorar los resultados clínicos y disminuir la sobrecarga hospitalaria. -Dímero D se ha propuesto como una forma segura de excluir la presencia de EP en pacientes con COVID-19.
14	Evaluar la distribución de EP en el angio-TAC e investigar cualquier posible asociación con el dímero D.	114	-TEP 57%. -Correlación significativa dímero D y TEP, $p<0,001$. -localización: lobar 40%.	Mediana 61 años	Hombres 72% Mujeres 28%	Cohortes retrospectivo	UCI, urgencias	- La EP es una ocurrencia muy frecuente en la neumonía grave por COVID-19, y representa una de las principales preocupaciones en pacientes críticos. -Dímero d demostró tener el papel de predecir tanto la aparición como el alcance de la EP.
15	Evaluar la prevalencia de trombosis pulmonar y disfunción del ventrículo derecho asociados a COVID-19.	370	-TEP 46,2%. -Localización: arterias segmentarias 50%. -TEP no influyo en la supervivencia $p=0,796$.	62,3+- 15 años.	Hombres 56%. Mujeres 44%	Retrospectivo transversal	Departamento de cardiología	-Alta prevalencia EP en pacientes COVID-19, además las lesiones trombóticas se localizan principalmente en arterias segmentarias y subsegmentarias.
16	Incidencia de EP y TVP a nivel de estudio y evaluar la precisión diagnóstica de las pruebas de dímero d para EP.	27 estudios con 3342 pacientes.	-EP COVID-19 16,5% -Dímero D alta sensibilidad 96% pero baja especificidad 10% para TEP. -localización: EP periférico 60,4% ($p=0,003$).	Media 60 años		Metaanálisis	Radiología	-Las tasas de incidencia de embolia pulmonar (EP) en pacientes con enfermedad por COVID-19 fueron altas. -La EP se limitó más frecuentemente a las arterias pulmonares periféricas. -Los puntos de corte de dímero d utilizados para excluir la EP parecen ser aplicables a los pacientes con COVID-19.

Tabla 2. Continuación

Ref.	Objetivo	N	Valor estadístico	Edad	Sexo	Diseño	Servicio	conclusión
17	-Evaluar si la pandemia de COVID-19 en Francia se asoció con un cambio en las hospitalizaciones por EP en pacientes con y sin COVID-19.	Todos los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en Francia desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2020.	- Pacientes hospitalizados con EP aumentaron de 2019 a 2020 en aproximadamente un 16%. -3,7% de EP entre pacientes hospitalizados con COVID-19.	Media 70años.	Hombres TEP y COVID-19 59%. Mujeres TEP y COVID-19 39%	Cohortes retrospectivo	Medicina Pulmonar y Departamento de Unidad de Cuidados Intensivos	-El número total de pacientes hospitalizados con EP en Francia aumentó en 2020. -Alta frecuencia de EP entre los pacientes hospitalizados por COVID-19.
18	-Comparar los valores de dímeros D en pacientes infectados por el COVID-19 con y sin EP. -Establecer un límite óptimo de dímero D para predecir la aparición de EP, que guía el angio-TAC como indicación.	84	-TEP 36,9%. -Un dímero D a 2600 ng/ml fue el punto de corte óptimo para predecir la EP con una sensibilidad del 90,3 %. -Localización: EP bilateral 29%, lobular 32,3%.	Media 68 años.	Hombres TEP: 74%. Mujeres TEP 16%.	Análisis retrospectivo	Departamento de cardiología	-La embolia pulmonar es el evento trombótico más prevalente en pacientes con COVID-19.
19	-Comparar la incidencia de embolia pulmonar (EP) en neumonía por COVID-19 y neumonía adquirida en la comunidad (NAC).	144	-EP COVID-19, 23,6% mientras que EP en NAC 5 pacientes 6,9%. Valor $p=0,005$, significativo. -La mediana del nivel dímero D fue 500 $\mu\text{g/l}$ más alta en el grupo de neumonía por COVID-19 $p=0,02$. -Localización TEP COVID: lobar 52%.	-EP COVID-19 media 59+-15 años. -EP NAC media 58+-20años.	-EP COVID-19: hombres 47%, mujeres 63%. -EP NAC: hombres 56%, mujeres 44%.	Estudio retrospectivo de casos y controles	Departamento de Radiología	- Las probabilidades de desarrollar EP en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 son tres veces mayores que en aquellos con NAC.
20	-Estimar las incidencias de EP durante la hospitalización por COVID19.	57 estudios con un total de 18110 pacientes.	-Incidencia EP oscila entre 0-53%. -Incidencia EP disminuye a partir de tamaño muestral de 400 pacientes o más.			Metaanálisis	División de Medicina Pulmonar, de Cuidados Críticos y del Sueño.	-Las incidencias de EP entre los pacientes hospitalizados con COVID19 son mucho más bajas de lo que se ha postulado previamente en base a informes de estudios más pequeños y a menudo sesgados.

Tabla 2. Continuación

Ref.	Objetivo	N	Valor estadístico	Edad	Sexo	Diseño	Servicio	Conclusión
21	-Prevalencia de embolismo pulmonar en pacientes ingresados por COVID-19, al momento de la admisión.	106	-Prevalencia EP 14,2%. -Medias dímero D más altas en EP, $p=0,001$. -Localización EP: lobar 46,7%,	Media 80 años.	Hombres 53%. Mujeres 47%.	Estudio multicéntrico prospectivo	Departamento de Fisiología y Exploraciones Respiratorias	- Alta prevalencia de embolismo pulmonar en pacientes con COVID-19 al momento del ingreso hospitalario. -El uso de un tratamiento anticoagulante profiláctico en ausencia de embolia pulmonar es seguro y previene nuevas embolias.
22	-Asociación pronóstica entre varios umbrales de dímero D y el diagnóstico de EP a los 30 días entre los pacientes sospecha de infección por SARS-CoV-2.	10837	-Proporción de pacientes con TEP a los 30 días menor entre los pacientes con SARS-CoV-2 positivo 3,1%, frente pacientes con SARS-CoV-2 negativo 4,1 %) $p = 0,004$. - El umbral de dímero D estándar de 500 ng/ml tuvo una sensibilidad del 97,8 %, con un valor predictivo negativo del 99,8 %.	Media 57años.	Hombres 52% Mujer 48%	Estudio de asociación de pronóstico	Departamento de emergencias	- Los pacientes del servicio de urgencias con sospecha de infección por SARS-CoV-2, un resultado negativo de la prueba del dímero D, en los umbrales de prueba estándar (500 ng/mL) predice un riesgo bajo de complicaciones de EP a los 30 días.
23	-Prevalencia de tromboembolismo venoso y o embolia pulmonar en pacientes con COVID-19 examinados/evaluados con ecografía de miembros inferiores o angioTAC.	6459	-Prevalencia EP en pacientes COVID-19 32%. -Prevalencia EP mayor con valores de dímero D más altos, $p=0,002$. -Menor prevalencia eventos trombóticos en estudios con dosis mixta de anticoagulación en comparación con dosis profiláctica estándar, $p=0,003$.	Media 62,6 años	Hombres 57%. Mujeres 43%	Metaanálisis	Departamento de medicina	-Los pacientes hospitalizados con COVID-19, presentan una prevalencia combinada de TVP y EP de aproximadamente el 30 % cada uno. -Se observa una mayor prevalencia de EP en estudios con tamaño muestral más pequeños.
24	-Evaluar el riesgo trombótico en formas graves de infección por SARS-CoV-2.	150	-Prevalencia EP 25%. -localización: embolismos troculares 36%, -A pesar de tratamiento anticoagulación profiláctico 16,7% desarrollo EP.	Media 62 años.	-Hombres 90%. -Mujeres 10%.	Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico	Servicio de medicina intensiva y reanimación	- A pesar de la anticoagulación, una gran cantidad de pacientes con SDRA secundario a COVID-19 desarrollaron complicaciones trombóticas potencialmente mortales.
25	-Prevalencia y la seguridad de las estrategias de Trombo profilaxis en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).	852	-Comparación entre la trombo profilaxis mejorada y la profilaxis estándar no revela una diferencia estadística en los eventos tromboembólicos informados ($p = 0,4$).	Media 66 años.	Hombres 79% Mujeres 21%	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico	Departamento de anestesia y cuidados intensivos	-La introducción de estrategias de "tromboprofilaxis mejorada" no se asoció con una mayor incidencia de eventos hemorrágicos y se asoció con una mayor supervivencia en la UCI.

Tabla 2. Continuación

Ref.	Objetivo	N	Valor estadístico	Edad	Sexo	Diseño	Servicio	Conclusión
26	-Incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos con COVID-19 y la relación entre la dosis de terapia anticoagulante y incidencia de dichas complicaciones.	538	-Complicaciones trombóticas 22,7%. La EP representó el 52% de estas. -La exposición acumulada a dosis más altas de anticoagulantes profilácticos se asoció significativamente con una reducción en el riesgo de CT,P = 0,014. -También se asoció significativamente con una reducción del riesgo de embolia pulmonar P = 0,037.	Media 63 años	Hombres 72% Mujeres 18%	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico	Departamento de anestesia y cuidados intensivos	Demostramos que la terapia de anticoagulación profiláctica en dosis altas se asocia con una reducción en las complicaciones trombóticas en pacientes críticos con COVID-19, sin aumentar el riesgo de sangrado.
27	-Determinar si un protocolo de trombo profilaxis farmacológica de intensidad dirigida y específico para el paciente reduce la incidencia de trombosis en pacientes hospitalizados con COVID-19.	803	-El grupo por protocolo experimentó significativamente menos eventos trombóticos que el sin protocolo (4,4 %, p = 0,002). La incidencia de TVP y EP también fue significativamente menor. -La hemorragia fue significativamente menor en el grupo por protocolo (3,1 %, p < 0,001). -La mortalidad fue significativamente menor en el grupo por protocolo (6,3%, p = 0,02).	Media 54 años.	-Hombres 55% -Mujeres 45%	Estudio de cohorte retrospectivo	Departamento de Práctica Farmacéutica	Un protocolo de trombo profilaxis farmacológica de intensidad específica se asoció con una disminución de la trombosis en pacientes con COVID-19.
28	Determinar la incidencia agrupada de trombosis/sangrado en pacientes hospitalizados con COVID-19 para dosis estándar, dosis intermedia y terapéutica de anticoagulación.	35 estudios observacionales con N total de 4685.	-Diferencia significativa entre ninguna profilaxis versus profilaxis de dosis estándar (p = 0,002), profilaxis de dosis intermedia (p = 0,03) y anticoagulantes en dosis terapéuticas (p = 0,04). -No hubo diferencias significativas en la comparación entre profilaxis de dosis estándar versus profilaxis de dosis intermedia (p = 0,81) o anticoagulantes de dosis terapéutica (p = 0,54). -Los eventos hemorrágicos fueron numéricamente más altos en los anticoagulantes en dosis terapéuticas en comparación con la profilaxis en dosis estándar 6,3%.			Revisión sistemática	Departamento de hemostasia y trombosis.	- Las tasas de trombosis fueron más bajas en pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibieron tromboprofilaxis farmacológica. - Las tasas de trombosis y hemorragia para los pacientes que recibieron tromboprofilaxis en dosis intermedia o anticoagulación terapéutica fueron similares a las de aquellos que recibieron tromboprofilaxis farmacológica en dosis estándar.

