

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL
DE LAS AMÉRICAS**



CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**ANÁLISIS DEL ABORDAJE MÉDICO PARA EL
TRATAMIENTO Y REHABILITACIÓN DE PACIENTES
QUE DESARROLLAN TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
COMO SECUELA DEL VIRUS SARS-COV-2, ATENDIDOS
EN INSTITUCIONES DE SALUD DURANTE EL TERCER
CUATRIMESTRE 2022.**

AZLYN FRANCINI ABARCA ALFARO

TUTOR: DR. TONY RUÍZ CHAVARRÍA

SAN JOSÉ

2022

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA

I. RESUMEN

El COVID-19 ha sido una patología que en los últimos años ha generado un esfuerzo en el personal de salud, tanto para la atención como para la actualización de nueva información que constantemente se va presentando y modificando en el día a día. Como es bien conocido ha generado afectación a nivel mundial, implicando la muerte de muchas personas debido a sus complicaciones, ahí radica la importancia de su estudio, lo cual permitirá manejar de una manera más adecuada a quienes lo padecen.

Mediante el desarrollo de esta revisión bibliográfica se analiza el abordaje médico para el tratamiento y rehabilitación de pacientes que contagiados de COVID-19 desarrollan tromboembolismo pulmonar secundariamente, durante el periodo del tercer cuatrimestre del año 2022.

Un adecuado empleo de la información sobre esta enfermedad ha permitido al sistema de salud a nivel mundial controlar hasta cierto punto su agresividad en la salud e impacto a nivel socioeconómico, y aunque sigue habiendo muchos datos desconocidos sobre la misma, como científicos no nos detenemos en cuanto a la búsqueda de nuevos hallazgos que permitan el manejo más adecuado para el bienestar físico y psicológico de estos pacientes, su familia y la sociedad.

II. AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque me ha permitido llegar hasta aquí. *“Hubiera yo desmayado, si no creyese que veré la bondad de Jehová en la tierra de los vivientes.” Salmos 27:13.* Quien me ha hecho entender que Él es el principio y el final, que todo conocimiento deriva de Él y que de su mano proviene la sanidad suprema.

Agradezco profundamente a mis padres, quienes con su gran amor y entrega me han permitido cumplir este sueño que desde niña tengo. Nunca soltaron mi mano, me sostuvieron firme en días de frustración y se alegraron conmigo en días de pequeños logros. Gracias por amarme tanto y apoyarme en TODOS los aspectos, me enseñaron a siempre dar lo mejor y nunca desistir hasta llegar a la meta. *¡Lo logramos papi y mami!*

A mis hermanas, que siempre me apoyaron y me brindaron su ayuda cuando lo necesité. Gracias por estar presentes en todo este largo camino, entre llantos y risas mis días siempre son y serán los mejores con ustedes.

Gracias a todos los que de una u otra forma contribuyeron, los que hicieron realidad este anhelo en mi corazón, gracias familia y amigos por sus palabras de esperanza en todo tiempo.

III. DEDICATORIA

Con gran satisfacción y alegría dedico este trabajo final de graduación a Dios, y a mis maravillosos padres: Ronny Abarca y Rosa Alfaro.

Dedicado también a colegas que buscan empaparse de este tema para mejorar el pronóstico de sus pacientes, y a futuros investigadores que con su empeño y pasión nos permiten aumentar el conocimiento.

Así mismo, a todo aquel que, debido a esta pandemia perdió un ser amado.

IV. TABLA DE CONTENIDOS

I.	RESUMEN	2
II.	AGRADECIMIENTOS.....	3
III.	DEDICATORIA.....	4
IV.	TABLA DE CONTENIDOS.....	5
V.	LISTA DE FIGURAS	8
VI.	LISTA DE TABLAS.....	9
VII.	LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN		12
1.1	Introducción	13
1.2	Planteamiento del problema.....	14
1.3.	Objetivos	15
1.3.1.	Objetivo general.....	15
1.3.2	Objetivos específicos.	15
1.4	Justificación.....	16
1.5	Antecedentes	17
1.5.1.	Históricos.	17
1.5.2.	Internacionales.	18
1.5.3.	Nacionales.	19
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO		21
2.1	Concepto de salud	22
2.2	Factores de riesgo.....	23
2.3.	Tromboembolismo pulmonar (TEP).....	24
2.3.1.	Epidemiología del TEP.	24
2.3.2.	Factores de riesgo predisponentes de TEP.....	25

2.3.3. Fisiopatología de TEP.....	27
2.3.4. Clasificación del TEP según la clínica.....	30
2.3.5. Diagnóstico de TEP.	31
2.3.6. Tratamiento de TEP.	38
2.4. Pandemia por COVID-19.....	48
2.5 Virus SARS-CoV-2.....	49
2.6 Enfermedad por el COVID-19	52
2.6.1. Criterios de manejo clínico para COVID-19.	54
2.6.2. Epidemiología del COVID-19.	57
2.6.3. Fisiopatología de COVID-19.	62
2.6.4. Diagnóstico de COVID-19.....	70
2.6.5. Tratamiento de COVID-19.	79
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	82
3.1 Enfoque	83
3.2 Diseño	83
3.3 Fuentes de información.....	83
3.4 Criterios de búsqueda.....	83
3.4.1. Criterios de exclusión e inclusión.	85
3.5 Clasificación según niveles de evidencia.....	86
3.6 Procedimiento de recolección y análisis de datos.....	87
3.7 Instrumentos y técnicas.....	87
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	88
4.1 Señalar las características fisiopatológicas involucradas en los pacientes que desarrollan tromboembolismo pulmonar post-COVID-19 descritas en la literatura.	89
4.2 Identificar la relación existente entre factores de riesgo o comorbilidades con la manifestación de secuelas posteriores al COVID-19.	92

4.3 Evidenciar las formas de tratamiento descritas en pacientes con tromboembolismo pulmonar relacionado con el COVID-19.....	95
4.4 Determinar las medidas de rehabilitación implementadas en centros de salud para los pacientes que desarrollaron tromboembolismo pulmonar posterior al COVID-19. .	108
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	112
5.1 Conclusiones	113
5.2 Recomendaciones.....	115
5.2.1 Recomendaciones para el sistema de salud costarricense.....	115
5.2.2 Recomendaciones para los trabajadores de la salud.	115
5.2.3 Recomendaciones para la población en general.....	116
CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	118
CAPÍTULO VII. ANEXOS	126
Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia	127

V. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Factores predisponentes a enfermedad tromboembólica venosa.....	26
Figura 2. Efectos perjudiciales de la TEP aguda en el miocardio del VD y la circulación.	29
Figura 3. Criterios modificados y simplificados de WELLS, probabilidad de TEP.....	32
Figura 4. Representación gráfica de los parámetros de ecocardiografía transtorácica para la evaluación de la sobrecarga de presión del ventrículo derecho.	34
Figura 5. Escala clínica pronóstica en pacientes con TEP agudo: Pulmonary Embolism Severity Index (PESI).	37
Figura 6. Tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha en la embolia pulmonar aguda de alto riesgo en fase aguda.....	46
Figura 7. Esquema del coronavirus.	50
Figura 8. Unión del virus con su ligando celular (ECA 2) y activación proteasa por TMPRSS2.	51
Figura 9. Factores virales y del huésped que influyen en la patogénesis del SARS-CoV-2.	53
Figura 10. Grupos de riesgo para la enfermedad severa por COVID-19.....	54
Figura 11. Índice de severidad de neumonía (PSI Score).	55
Figura 12. Score de mortalidad (CURB 65).....	55
Figura 13. Escala de SOFA.....	57
Figura 14. Diagrama de flujo para la decisión de la confirmación por nexo epidemiológico de COVID-19.....	60
Figura 15. Citoquinas y mediadores proinflamatorios liberados por la tormenta de citoquinas.	65
Figura 16. Vías de activación del síndrome de liberación de citocinas.	67
Figura 17. Curso clínico de pacientes con COVID-19.	72
Figura 18. Radiografía de tórax: progresión en pacientes con COVID-19.....	75
Figura 19. Tomografía computarizada de Tórax: Hallazgos comunes en primeras dos semanas de COVID-19.	76
Figura 20. Tomografía computarizada de Tórax: Hallazgos comunes en tercera y cuarta semanas de COVID-19.	77

Figura 21. Tomografías computarizadas de Tórax, casos de TEP.....	78
Figura 22. Dosis de profilaxis antitrombótica.....	102
Figura 23. Dosis y recomendaciones de anticoagulación.	103

VI. LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Presentaciones clínicas de la insuficiencia del ventrículo derecho por TEP.	30
Tabla 2. Pruebas de imagen para diagnóstico de embolia pulmonar: fortalezas y limitaciones.....	35
Tabla 3. Tratamiento de Tromboembolismo pulmonar en fase aguda.....	39
Tabla 4. Régimen, dosis y contraindicaciones del tratamiento trombolítico.	46
Tabla 5. Criterios de manejo clínico para COVID-19.	56
Tabla 6. Definición de casos por COVID-19.....	58
Tabla 7. Periodo de aislamiento según indicadores de evolución clínica del paciente COVID-19.	61
Tabla 8. Mecanismos fisiopatológicos que llevan al fallo multiorgánico.....	68
Tabla 9. Métodos diagnósticos de COVID-19.....	70
Tabla 10. Hallazgos radiológicos de gravedad del COVID-19.....	73
Tabla 11. Manejo terapéutico de acuerdo con los síndromes clínicos de COVID-19	79
Tabla 12. Criterios de búsqueda utilizados según objetivos.	84
Tabla 13. Criterios de exclusión e inclusión para la selección de artículos.....	85
Tabla 14. Nivel de evidencia de los artículos incluidos.....	86
Tabla 15. Tratamiento antivírico contra COVID-19.....	96
Tabla 16. Tratamiento inmunomodulador en COVID-19.....	99

VII. LISTA DE ABREVIATURAS

- Angio-TC: Angiografía tomográfica computarizada
- ATR-1: Receptores de angiotensina 1
- AVK: Antagonistas de la vitamina K
- CCSS: Caja costarricense del seguro social
- CDC: Centers for disease control and prevention
- CID: Coagulación intravascular diseminada
- ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2
- ECMO: Oxigenador extracorpóreo de membrana
- ECNT: Enfermedades crónicas no transmisibles
- ENT: Enfermedades no transmisibles
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ESC: Sociedad europea de cardiología
- ETT: Ecocardiograma transtorácico
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular
- HNF: Heparina no fraccionada
- IL: Interleucinas
- IMC: Índice de masa corporal
- INR: Razón internacional normalizada
- IRAG: Infección respiratoria grave
- MCH: Complejo de histocompatibilidad tipo I
- NACO: Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K
- NK: Natural Killer
- NT-proBNP: N-terminal del péptido natriurético tipo B
- OMS: Organización mundial de la salud
- PA: Presión arterial
- PAHO: Organización panamericana de la salud
- PAM: Presión arterial media
- PCR: Proteína C reactiva
- PCR: Reacción cadena polimerasa

- PESI: Pulmonary Embolism Severity Index
- rtPA: Activador del plasminógeno tisular recombinante
- RT-PCR: PCR en tiempo real
- SARS: Síndrome respiratorio agudo severo
- SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus de tipo 2
- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo
- SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria severa
- SOFA: Sepsis Related Organ Failure Assessment
- SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
- TAC: Tomografía axial computarizada
- TC: Tomografía computarizada
- TEP: Tromboembolismo pulmonar
- TEV: Tromboembolismo venoso
- TIH: Trombocitopenia inducida por heparina
- TMPRSS2: Proteasa transmembrana serina 2
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activado
- TVP: Trombosis venosa profunda
- UCI: Unidad de cuidados intensivos
- UI: Unidades internacionales
- VD: Ventrículo derecho
- VT: Válvula tricúspide

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Desde el 11 de marzo del año 2020, se declara el coronavirus 2019 (COVID-19) como pandemia; para esta fecha, gran parte del mundo presentaba casos activos y lamentables pérdidas humanas. Este coronavirus afecta principalmente el sistema respiratorio del ser humano; no obstante, actualmente, se ha descrito que el alcance de esta enfermedad va más allá, incluyendo alteraciones vasculares, musculares, gastrointestinales, cutáneas, neurológicas, entre otras.

De este modo, el presente documento pretende mostrar el impacto de esta enfermedad a corto, mediano y largo plazo, según corresponda en cada paciente, de secuelas vasculares tras su contagio. Muchos estudios han mostrado la correlación entre la existencia del virus dentro del organismo y un estado de hipercoagulabilidad. La presentación de este estado expone a los pacientes al desarrollo de enfermedades tromboembólicas, entre ellas, la principal a describir en esta tesis: el tromboembolismo pulmonar (TEP).

El coronavirus no hace excepción de personas, puede afectar a individuos de cualquier edad, sexo y muchas otras variables no modificables. Además, hay una serie de factores modificables y desarrollados a lo largo de la vida de cada individuo según predisposiciones genéticas o relacionadas con estilos de vida que pueden potenciar una evolución desfavorable durante el contagio de esta.

Hay una fuerte relación entre la presencia de estos factores de riesgo y la tendencia al desarrollo de secuelas posteriores al contagio del coronavirus, pero lo más importante para el campo de la medicina es hacer una detección precisa de estas secuelas y el manejo más adecuado según cada paciente.

El TEP es una entidad que puede afectar al individuo de manera súbita, generando un impacto no solo físico, sino también social y económico. Por ello, se considera importante evaluar el tratamiento y rehabilitación de estos pacientes, el cual incluye un equipo multidisciplinario y, por tanto, puede incluir un costo más alto para el estado y la sociedad, si no se aborda lo mejor posible.

1.2 Planteamiento del problema

La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 ha venido a ser un ente de cambio en la forma de vivir de las personas de todo el mundo, muchos de los que han sido contagiados no han logrado sobrellevar la enfermedad, gran cantidad de estos con presencia de factores de riesgo o comorbilidades de base que los hacían más propensos a una evolución fatídica. Asimismo, es importante señalar que muchas personas han logrado sobrevivir a la presente pandemia; sin embargo, gran cantidad de ellas han desarrollado secuelas de distinta índole, una de las principales son los trastornos tromboembólicos.

Dado lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿cuál es el abordaje médico que se brinda en instituciones de salud a pacientes que han desarrollado tromboembolismo pulmonar como secuela por infección previa del virus SARS-CoV-2?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general.

Analizar el abordaje médico para el tratamiento y rehabilitación de pacientes que desarrollan tromboembolismo pulmonar como secuela del virus SARS-CoV-2 atendidos en instituciones de salud durante el tercer cuatrimestre 2022.

1.3.2 Objetivos específicos.

1. Señalar las características fisiopatológicas involucradas en los pacientes que desarrollan tromboembolismo pulmonar post-COVID-19 descritas en la literatura.
2. Identificar la relación existente entre factores de riesgo o comorbilidades con la manifestación de secuelas posteriores al COVID-19.
3. Evidenciar las formas de tratamiento descritas en pacientes con tromboembolismo pulmonar relacionado con el COVID-19.
4. Determinar las medidas de rehabilitación implementadas en centros de salud para los pacientes que desarrollaron tromboembolismo pulmonar posterior al COVID-19.

1.4 Justificación

Actualmente, el mundo entero demanda una búsqueda exorbitante de datos que les permita conocer, a la población y a entidades encargadas de velar por su bienestar, las características del virus SARS-CoV-2, el cual ha causado estragos desde el punto de vista de la salud física, mental y coste socioeconómico a nivel mundial.

Dado el aumento de casos positivos causados por el virus SARS-CoV-2, se ha visto un crecimiento en las secuelas que este ocasiona; personas que previamente eran sanas, personas con enfermedades de base o bien con factores no modificables como el sexo o la edad, pueden desarrollar alteraciones posteriores a la infección por este virus. Esta investigación pretende recolectar datos bibliográficos de carácter científico, que permitan el reconocimiento de estas secuelas en pacientes propensos a desarrollarlas y, lo más importante para el campo de la medicina posterior al hallazgo de una patología, su tratamiento.

Muchos pacientes desencadenan alteraciones tromboembólicas posterior a un estado deteriorado de la función pulmonar y vascular, que permite la formación de émbolos que se depositan en la vasculatura pulmonar y condiciona la respiración del individuo, con graves consecuencias, si no se detecta y ni se aborda a tiempo. De acuerdo con Martínez et al.¹, hay cierta prevalencia de TEP agudo en los pacientes diagnosticados de COVID-19 comparado con la de TEP en aquellos pacientes sin la enfermedad. Esto nos orienta a preguntarnos ¿qué pasa en el cuerpo humano durante la infección por este virus, que genera una predisposición alta a la aparición de esta secuela en específico?

Al respecto, García et al.² han descrito que la enfermedad por el virus SARS-CoV-2 se manifiesta fundamentalmente como un síndrome respiratorio agudo grave, pero que puede afectar a otros órganos y sistemas. Además, describe la presencia de complicaciones trombóticas a distintos niveles como el TEP detectado en autopsias, unidades de cuidados intensivos (UCI) y en pacientes hospitalizados en plantas.

En el campo de la medicina, uno de los grandes pilares para el manejo de la enfermedad es la prevención de esta. Los entes de salud de todo el mundo han desarrollado medidas para la prevención del contagio por el virus SARS-CoV-2, para así disminuir estratégicamente la cantidad de pacientes secuelados. La satisfacción de un buen médico incluye buscar dentro

de sus posibilidades la mejoría clínica y mental de su paciente, por ello, es necesario ampliar investigaciones en un tema tan novedoso que está en vías de desarrollo científico.

1.5 Antecedentes

A continuación, se describe una serie de eventos históricos que abarcan hechos nacionales e internacionales sobre el tromboembolismo, el virus Sars-CoV-2 de forma individual, así como relacionados con otros padecimientos.

1.5.1. Históricos.

Históricamente, el TEP está íntimamente ligado con el origen de la trombosis venosa, sus conceptos datan de mediados del siglo XIX en los estudios especiales de Virchow. Para 1846, la etiología de las trombosis y embolias venosas era desconocida en gran medida con diagnóstico y tratamiento reservado. Para el año 1908, Trendelenburg propuso la embolectomía de urgencia para pacientes con embolia pulmonar masiva; sin embargo, no se lograron alcanzar resultados favorables en el procedimiento hasta el año 1924. La embolectomía pulmonar que utilizó la derivación cardiopulmonar temporal fue publicada en 1961 obteniendo mejores resultados para los pacientes. Luego, Miles y Moretz perfeccionaron clips de plástico para aplicar a la vena cava inferior, los cuales previenen el paso de coágulos o trombos desde extremidades inferiores y pelvis a pulmones.

Según Villasante³, Virchow enunció, hace más de un siglo, los tres factores principales para el desarrollo de trombosis vascular, los cuales permanecen constantes en la actualidad: lesión de la pared vascular, estasis sanguíneo y alteraciones de la coagulación. Además, establece que las principales alteraciones del TEP serán de compromiso cardiopulmonar.

Asimismo, Thompson⁴ describe el SARS, en el año 2003, como la primera nueva enfermedad del siglo XXI que se conoce como síndrome respiratorio agudo severo, el cual inició causando pánico en el mundo, así como consecuencias económicas insospechadas. Desde ese entonces, se describe como una enfermedad infecciosa febril que provoca neumonía grave, cuyo agente etiológico es un virus que pertenece a los coronavirus, descrito como SARS-CoV. Estudios anteriores han demostrado que el primer brote ocurrió en Foshan, un pueblo al sur de China. Este pueblo se caracteriza por una amplia actividad industrial donde destaca la industria electrónica y textil, en el cual se detectó un brote de neumonía

atípica el 16 de noviembre del 2002. Y, posterior a esto, se da un nuevo brote en Hyeuan, región cercana a este, donde se enfermaron 152 pacientes de neumonía con 5 muertes. El día 12 de marzo de 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emite la alerta global de la epidemia de SARS, ese día comienza una serie de descubrimientos con una rapidez inédita en la historia de la medicina.

1.5.2. Internacionales.

Carod⁵ recopiló la trayectoria del coronavirus desde el año 2019 a nivel mundial, cuando se inició un brote epidémico de neumonía de origen viral en la ciudad de China, Wuhan. Este, al pasar los días, se transformó en una pandemia global de trágicas consecuencias. Según Rodríguez⁶, el coronavirus llegó a América Latina y el Caribe el 25 de febrero del 2020, cuando el ministro de salud de Brasil confirmó el primer caso en la región. Posterior a esto, todos los países latinoamericanos empezaron a presentar casos positivos y es en Argentina donde se reporta la primera muerte asociada con el coronavirus. La mayoría de los casos en América Latina son procedentes de Europa, particularmente de Italia.

Entre el 15 de marzo y el 10 de abril del 2020, se realizó un estudio en 277 pacientes ingresados por la enfermedad del COVID-19, confirmado por PCR (siglas en inglés de Reacción en Cadena de la Polimerasa) positiva en los hospitales de Torrevieja y Vinalopo, en España. Se realizaron 18 AngioTACS en arterias pulmonares para descartar TEP, los pacientes estaban entre las edades de 55 a 88 años con una media de 71,4 años. De estos 18 pacientes, 8 resultaron tener hallazgos positivos que confirmaron TEP, lo cual representaba el 44,4 %. Además, estos pacientes presentaban antecedentes médicos destacables, como lo eran la hipertensión arterial (61,1 %), dislipidemia (44 %), diabetes mellitus (11,1 %) y otros antecedentes de neoplasias⁷.

Martínez¹ realizó un estudio de prevalencia de TEP en pacientes con COVID-19 en un hospital terciario durante el año 2020, donde tomó como muestra a pacientes con COVID-19 con PCR positiva, con clínica compatible con esta y de lesiones parenquimatosas pulmonares con características de infección por COVID-19. Además, se consideraron pacientes COVID-19 negativos, sin PCR positiva y sin sospecha clínica ni radiológica mediante tomografía torácica de COVID-19. Se recogieron los valores de dímero D en pacientes con TEP; asimismo, se ordenaron según edad. Tras realizar el angio TC, 89 de los

342 pacientes con COVID-19 confirmado tenían diagnóstico de TEP agudo y 24 de los 147 pacientes sin COVID-19 tenían también TEP agudo. Esto refleja que el COVID-19 es un factor predisponente para el desarrollo de TEP agudo.

Asimismo, Silva⁸ describe un estudio retrospectivo de las historias clínicas de pacientes que presentaron enfermedades tromboembólicas sintomáticas, entre ellas la trombosis venosa profunda (TVP) y el TEP, concomitante a la infección por SARSCoV-2, la muestra incluye a pacientes que fueron tratados en el Hospital Judío Albert Einstein, São Paulo, Brasil, en el periodo entre marzo y julio de 2020. Trece de los pacientes evaluados presentó enfermedad tromboembólica, incluso TVP y TEP concomitante, seis casos de TVP aislada y en otros dos casos se identificó embolismo pulmonar.

Peramo¹⁰ se refiere en su artículo científico sobre las secuelas médicas del COVID-19, en específico, las secuelas trombóticas. El autor menciona un estudio de 163 pacientes, de los cuales 42 (26 %) requirieron ingreso en la UCI, que tuvieron una incidencia acumulada de TEV a los 30 días del alta del 0,6 %. Por otro lado, la tasa acumulada a los 30 días de hemorragia fue del 3,7 %. Sin embargo, estas tasas se pueden comparar a las de Tromboembolismo venoso (TEV) y hemorragias posteriores al alta en pacientes con formas similares de enfermedad aguda pero no asociados al COVID-19. Por ese motivo, este estudio apunta a que el riesgo no aumenta si la hospitalización fue por un estado agudo por COVID-19, así como por otros estados agudos. Por tanto, se establece que no es necesario el uso de tratamiento profiláctico de TEV tras el alta de una hospitalización.

1.5.3. Nacionales.

En cuanto a Costa Rica, en el Hospital San Juan de Dios, entre los años 1960 y 1973, se hizo una revisión de autopsias durante un periodo de trece años, con un total de 8485 autopsias, en las cuales se concluyó que la embolia pulmonar, ya sea como causa primaria o secundaria, es más frecuente en hombres que en mujeres, con un pico máximo de 70 años y asociado mayormente con enfermedad cardiaca, pulmonar, neoplásica y cáncer gástrico¹⁰.

En el año 2020, Gutiérrez¹¹ realizó un estudio de análisis documental, con abordaje cualitativo y analítico-descriptivo, para describir el comportamiento epidemiológico de la COVID-19 en el territorio costarricense, en relación con el coeficiente de letalidad. Para

llevarlo a cabo, los desarrolladores observaron documentos oficiales de los siguientes tipos: lineamientos nacionales específicos, comunicados de prensa, boletines epidemiológicos, normativa sanitaria específica para la COVID-19, estrategias, guías y recomendaciones y protocolos sectoriales. Los resultados arrojaron lo siguiente: Costa Rica fue el tercer país con menor número de casos registrados, menor coeficiente de letalidad, tercer mayor coeficiente de recuperación subregional y el cuarto país continental americano con menor registro de casos confirmados por cada millón de personas.

Asimismo, Evans¹² especifica en su artículo sobre la epidemia del COVID-19 en Costa Rica que el primer caso se diagnosticó el día 6 de marzo del 2020, el cual deriva de una extranjera. En los siguientes días aparecen otros casos positivos, pero siempre con número menor a diez, hasta el día 19 de marzo 2020 que los casos aumentaron repentinamente a 19 casos positivos. La primera defunción en Costa Rica ocurrió el 19 de marzo, con trece días de haber iniciado la pandemia y 48 horas posterior a esta primera muerte ocurrió la segunda. Luego, hubo 17 días sin defunciones, lo que hizo llamar la atención del mundo entero, ya que la tasa de letalidad bajó considerablemente. El mes de julio de 2020 representó el punto de quiebre de la pandemia por COVID-19 en Costa Rica, los casos pasan de 3459 a 17 820, mientras que las defunciones avanzan de 16 a 150 muertes. Afortunadamente, el sistema hospitalario resiste la sacudida gracias a medidas anteriormente tomadas como aumento de camas para pacientes moderados que pudieran ceder sus lugares en UCI a pacientes críticos por COVID-19.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Concepto de salud

La Organización mundial de la salud (OMS)¹³ define el término salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. El ser humano no se puede encasillar solo en lo físico, hay características humanas que la ciencia no ha logrado alcanzar, somos seres únicos, irrepetibles y en nosotros se engloban un sinnúmero de situaciones distintas tanto internas como externas, que nos hacen percibir el mundo y nuestro entorno en específico de una forma diferente cada uno y lo que para algunos puede ser algo mínimo, para otros puede parecer la peor catástrofe jamás vivida.

Podemos tomar como ejemplo algo tan subjetivo como el dolor, la literatura ha establecido una escala para tratar de objetivar este síntoma, poniendo como límites el número 1 como un dolor de intensidad leve y al otro extremo el número 10 como un dolor de intensidad severa, el peor dolor antes jamás sentido; sin embargo, sigue siendo algo subjetivo, porque cada ser humano tiene un umbral al dolor distinto.

El sector salud de cada país invierte mucho dinero, tanto en insumos como en personal médico que permita solventar la gran demanda de pacientes que puede presentar una población. Si bien es cierto, la forma de vida de muchos humanos alrededor del mundo ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, tomando en cuenta el suministro de agua potable, calidad de alimentos, educación y acceso a servicios de salud, hay muchas otras poblaciones que no tienen esta oportunidad y su sistema sanitario está desactualizado, lo cual directa o indirectamente genera un impacto en la salud individual y colectiva de cada uno de sus habitantes.

Hay aspectos en la vida de cada ser humano que son modificables y otros no modificables, una persona que vive en un sistema de salud desactualizado y desorganizado puede ir a vivir a otro lugar con mejores condiciones, pero sus bases biológicas y sus enfermedades crónicas de base no podrán modificarse. Con esto, nos introducimos al siguiente apartado, cada individuo presenta distintos factores de riesgo, que puede alterar ese concepto de salud física, mental y social.

2.2 Factores de riesgo

Un factor de riesgo es aquella condición que aumenta la probabilidad de tener una enfermedad. La Organización Panamericana de la Salud (PAHO, por sus siglas en inglés)¹⁴ ha descrito que la mayor causa de muerte a nivel mundial se atribuye a enfermedades no transmisibles (ENT), dentro de las cuales se pueden mencionar las cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades respiratorias crónicas. Estas enfermedades son respuesta a condiciones previamente instauradas en el individuo, las cuales se mencionan a continuación: el consumo nocivo de alcohol, la alimentación no saludable, la inactividad física y el consumo de tabaco.

Los pacientes COVID positivos que tienen problemas cardiovasculares crónicos son aquellos que son más propensos a evolucionar de peor manera, en cuanto a parámetros respiratorios, ya que son frecuentes el desarrollo de neumonía y la muerte; lo mismo pasa con los pacientes diabéticos, quienes son los que más requieren el ingreso en unidades de cuidados intensivos, debido a su evolución clínica y mayor mortalidad¹⁵. En la región de las Américas, una persona de 30 años tiene una probabilidad de hasta 16,2 % de morir antes de los 70 años, a causa de una de las principales ENT mencionadas anteriormente¹⁴.

Como parte de la iniciativa para disminuir la presentación y complicación de ENT, se establecen nueve metas voluntarias para la prevención y en control en las enfermedades que se pueden desarrollar a raíz de esto, las cuales son:

- Reducción del 25 % en mortalidad prematura por (ENT).
- Reducción relativa del uso nocivo del alcohol en al menos 10 %.
- Reducción relativa de la prevalencia de inactividad física insuficiente en un 10 %.
- Reducción relativa de la ingesta poblacional media, de sal o sodio en un 30 %.
- Reducción relativa de la prevalencia del consumo actual de tabaco en un 30 %.
- Reducción relativa de la prevalencia de hipertensión en un 25 %.
- Detención del aumento de la diabetes y la obesidad.
- Tratamiento farmacológico y asesoramiento de al menos un 50 % para prevenir ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares.

- 80 % de disponibilidad de tecnologías básicas y medicamentos esenciales para tratar las principales ENT¹⁴.

A pesar del intento por mejorar la calidad de vida de los pacientes por medio de estas metas, hay factores atribuidos al ser humano que son imposibles de modificar y hacen inevitable el desarrollo desfavorable de las condiciones médicas que presente. Dentro de estos factores de riesgo, se puede mencionar el sexo, la edad, así como predisposiciones genéticas a desarrollar diversos tipos de patologías.

2.3. Tromboembolismo pulmonar (TEP)

El TEP es un problema de salud mundial, se conoce como la tercera causa de muerte cardiovascular, tras la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares cerebrales. La tromboembolia venosa incluye tanto la TVP como el TEP, situaciones que ocasionan una discapacidad de origen vascular que lleva a la muerte a muchas personas a nivel mundial. Se define como la obstrucción de las arterias pulmonares de un trombo desprendido desde una zona del territorio venoso, en su mayoría, estos provienen de los miembros inferiores. Paizano¹⁶ describe las primeras apariciones de este fenómeno:

Las primeras publicaciones sobre la correlación entre un evento quirúrgico o traumático y la disnea, como causa de muerte, fueron publicadas hace más de un siglo, cuando Rudolf Virchow, en 1875, describió una serie de casos de anatomía patológica, y hasta 1908 Friedrich Trendelenburg propuso la tromboembolectomía, que fue realizada con éxito hasta 1924 por Martin Kishner; desde entonces grandes avances han permitido emplear técnicas y algoritmos diagnóstico¹⁶.

2.3.1. Epidemiología del TEP.

Según Piñar¹⁷, el TEP es considerado como una urgencia cardiovascular que constituye una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes hospitalizados. La incidencia de esta enfermedad a nivel mundial se estima de 100 a 200 casos por cada 100 000 habitantes, en la Unión Europa siendo causante también de 317 000 muertes anuales y, dentro de estas, en el 59 % el diagnóstico es *post mortem*. Asimismo, en algunos países, hay datos que indican que el factor de riesgo más importante para la embolia pulmonar es la presencia de trombosis

venosa profunda y cuanto más proximal sea la obstrucción de los vasos pélvicos, mayor es el riesgo¹⁷.

Estudios revelan que la incidencia de enfermedades tromboembólicas venosas es 8 veces mayor en individuos de 80 o más años, en comparación con los de 50 años. El TEP puede causar aproximadamente 300 000 muertes anuales en Estados Unidos, ocupando un lugar importante entre las causas de mortalidad cardiovascular. En cuanto al pronóstico, el uso de tratamientos e intervenciones más efectivas y mayor adherencia a estas han tenido un efecto significativamente positivo en los últimos años¹⁶.

2.3.2. Factores de riesgo predisponentes de TEP.

Un conjunto de factores puede predisponer a una persona a desarrollar TEP en algún momento de su vida; dentro de estos factores se incluyen aquellos que son ambientales o genéticos, los primeros son aquellos que tienen relación con el entorno del individuo, mientras que los segundos son factores propios del individuo. La categorización de estos factores de riesgo temporales y permanentes es necesaria, ya que permite valorar el riesgo de recurrencia y de forma secundaria para la toma de decisiones en cuanto a la terapia anticoagulante de forma crónica¹⁸. A continuación, se muestra una lista de estos factores a tomar en cuenta.

Figura 1. Factores predisponentes a enfermedad tromboembólica venosa.

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

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

Fuente: Imagen tomada de la referencia¹⁸.

2.3.3. Fisiopatología de TEP.

En la circulación venosa se producen trombos que se desprenden de su sitio de formación, transformándose así en émbolos que viajan a la vena cava, aurícula y ventrículo derecho (VD), y posteriormente, queda alojado en la circulación arterial pulmonar, produciendo así lo que conocemos como TEP. Esto desencadena anomalías en el intercambio de oxígeno alveolar, lo que aumenta el espacio muerto fisiológico y disyuntiva en unidades alveolocapilares pulmonares¹⁷.

El proceso protrombótico que se presenta en el TEP es conocido como tríada de Virchow, que comprende inflamación, hipercoagulabilidad y daño endotelial. Lo anterior genera el reclutamiento de plaquetas activadas que liberan micropartículas que contienen mediadores proinflamatorios que se unen a neutrófilos, y estimula la liberación de material nuclear. En esta situación, se multiplican los trombos venosos por la estasis venosa, baja presión de oxígeno y mayor cantidad de genes proinflamatorios¹⁷.

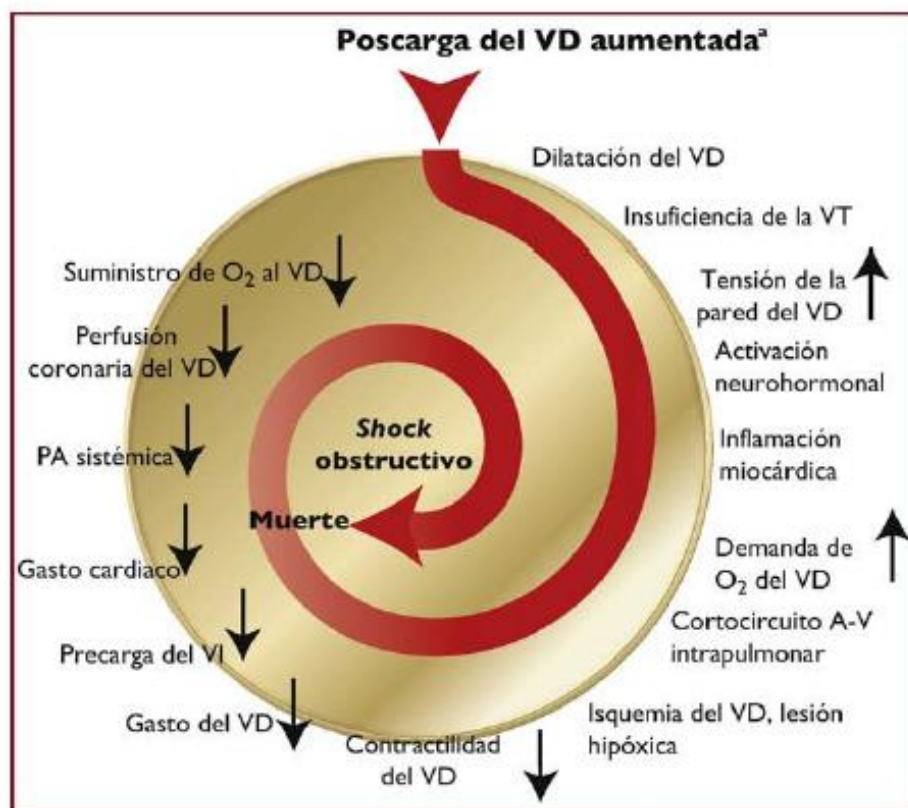
La principal causa de muerte por embolia pulmonar se debe al fracaso del ventrículo derecho tras el aumento de presión, acompañado por desincronización de ambos ventrículos, lo cual también genera el fracaso ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e inestabilidad hemodinámica. Tras la afectación cardíaca, se produce también un daño pulmonar que genera hipoxemia secundaria por el desajuste en la relación ventilación-perfusión, porque existen zonas bien ventiladas, pero mal perfundidas generando la dificultad en la función respiratoria¹⁷.

La guía del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) describe que el TEP interfiere en la circulación como el intercambio de gases. En este caso la presión arterial pulmonar aumenta si se ocluye de un 30 a un 50 % del área transversal total del lecho arterial pulmonar por émbolos. Se genera una vasoconstricción mediada por liberación de Tromboxano A y serotonina, lo cual contribuye al aumento inicial de la resistencia vascular pulmonar tras el TEP y esta resistencia se ve aumentada tras la obstrucción anatómica y vasoconstricción hipóxica en el área pulmonar que se asocia con disminución proporcional en la distensibilidad de las arterias¹⁸.

Cuando se da este aumento súbito de la resistencia vascular pulmonar, se genera paralelamente la dilatación del VD, esto, a su vez, altera las propiedades contráctiles del miocardio en el VD que se da por el mecanismo de Frank-Starling. Estos aumentos tanto en presión y volumen del VD conduce inevitablemente al aumento de tensión en la pared y elongación de miocitos, el tiempo de contracción se prolonga, mientras que la activación neurohumoral lleva a la estimulación inotrópica y cronotrópica. La presión arterial pulmonar se ve aumentada para el mantenimiento de flujo en el lecho vascular obstruido, por lo cual a través de la presión arterial sistémica se estabiliza. Como consecuencia de la prolongación del tiempo de contracción, se produce una desviación hacia la izquierda del septo interventricular. La desincronización de esos ventrículos se puede empeorar por un bloqueo de rama derecha. Entonces como resultado, secundario a todo esto, el llenado completo del ventrículo izquierdo (VI), ya que se ve impedido en la diástole temprana con reducción del gasto cardiaco y contribuir a la hipotensión sistémica e inestabilidad hemodinámica¹⁸.

Como se ha descrito anteriormente, ocurre entonces la activación neuronal de TEP, lo que, a su vez, resulta en una tensión anormal de la pared del VD llevando a un shock circulatorio. La respuesta inflamatoria podría explicar la desestabilización hemodinámica que ocurre a veces a las 24-48 h de la TEP aguda, aunque la recurrencia precoz de la TEP puede ser una explicación alternativa en algunos de estos casos. Por último, dentro de este proceso, empiezan a circular una combinación de biomarcadores de daño miocárdico que indica la isquemia del VD, lo cual tiene relevancia en la fisiopatología de la fase aguda del TEP, esto daña los miocardiocitos y reduce las fuerzas contráctiles del corazón pudiendo desencadenar un infarto del VD principalmente por el desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno⁵². En la figura 2 se ilustran los factores clave que contribuyen al colapso hemodinámico y la muerte en la embolia pulmonar aguda:

Figura 2. Efectos perjudiciales de la TEP aguda en el miocardio del VD y la circulación.



Fuente: Imagen tomada de la referencia¹⁸.

Ahora bien, desde el punto de vista de la insuficiencia respiratoria generada por el TEP, esta se debe predominantemente a las alteraciones hemodinámicas previamente descritas, donde un bajo gasto cardíaco da lugar a la desnaturalización de la sangre venosa mixta. A nivel pulmonar, las arterias pulmonares con flujo reducido por la obstrucción, en combinación con zonas de flujo excesivo en el lecho capilar irrigadas por vasos pulmonares no obstruidos generan un desajuste entre la ventilación y la perfusión, por ende, hipoxemia. Sin embargo, incluso cuando no se afecten los parámetros hemodinámicos, los émbolos distales de pequeño tamaño pueden crear áreas de hemorragia alveolar que deriva a hemoptisis, pleuritis y derrame pleural; a esta presentación clínica se le conoce como "Infarto pulmonar", generalmente es leve excepto en aquellos con enfermedad cardiorrespiratoria preexistente. Por la cadena fisiopatológica descrita anteriormente, se evidencia que la insuficiencia cardíaca aguda del VD, la cual se define como un síndrome progresivo y rápido caracterizado por congestión sistémica provocado por un llenado deficiente y/o reducción

del VD, es un parámetro que determina la gravedad clínica y evolución del TEP, lo cual obliga a los trabajadores en salud a tener presente esta progresión de signos y síntomas por la cual se manifiesta la insuficiencia del VD, lo cual se considera como un indicador del riesgo alto de mortalidad precoz, dentro de las formas de presentación clínica encontramos las siguientes¹⁸:

Tabla 1. Presentaciones clínicas de la insuficiencia del ventrículo derecho por TEP.

Paro cardiaco	Shock obstructivo	Hipotensión persistente
Requiere reanimación cardiopulmonar.	<p>Presión arterial (PA) sistólica < 90mmHg o necesidad de vasopresores para alcanzar una PA \geq 90mmHg, a pesar de un estado adecuado de llenado.</p> <p>Asociado con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoperfusión sistémica con afección de órganos (estado mental alterado; piel fría y húmeda). • Oliguria/anuria. • Aumento de la concentración sérica de lactato. 	PA sistólica < 90mmHg o caída de la PA sistólica \geq 40mmHg, que dura más de 15 min y no está causada por arritmia de nueva aparición, hipovolemia o sepsis.

Fuente: Elaboración propia, a partir de la referencia¹⁸.

2.3.4. Clasificación del TEP según la clínica.

El TEP se puede presentar clínicamente desde una hipotensión sostenida a disnea leve e incluso ser asintomática. La magnitud del embolismo y la condición cardiorrespiratoria previa definen el grado de gravedad de los síntomas. Dentro de los principales síntomas, se encuentra la disnea que se puede manifestar con irritación pleural y el dolor tipo pleurítico hasta en el 50 % de los pacientes a veces acompañada de tos y hemoptisis; además, dolor retroesternal de tipo coronario y síncope en un 10 % de los casos¹⁷.

Los signos clínicos más frecuentes son taquicardia y taquipnea; por su parte, la exploración pulmonar será normal, aunque se puede presentar pacientes con estertores finos a la auscultación y derrame pleural. En el 25 % de los pacientes se presentan datos de trombosis venosa profunda, por ello, debe buscarse intencionalmente la diferencia en perímetros de ambas piernas o dolor con las maniobras realizadas¹⁴. La clasificación del TEP se establece según el riesgo de la siguiente manera:

- TEP de alto riesgo: se tiene un riesgo relativo de mortalidad a 90 días de 32 %. Se presenta un TEP agudo con hipotensión sostenida o shock (PAS menor a 90mmHg), o que requiera uso de inotrópicos (no asociado con otro diagnóstico cardiovascular que explique la condición hemodinámica del paciente).
- TEP de riesgo intermedio: se presenta un TEP agudo sin hipotensión sistémica, pero con disfunción ventricular derecha y/o necrosis miocárdica. En estos pacientes se sustituye la disminución de mortalidad por la necesidad de evitar posibles efectos adversos secundarios como lo son la persistencia de la disfunción del VD, hipertensión pulmonar crónica e impacto en calidad de vida.
- TEP de bajo riesgo: TEP agudo en ausencia de marcadores clínicos de pronóstico adverso que definan las otras dos categorías, TEP de riesgo alto o intermedio¹⁷.

2.3.5. Diagnóstico de TEP.

El diagnóstico de TEP se basa en varios pilares que incluyen: la sospecha clínica, los datos analíticos y las pruebas de imagen. Primeramente, cuando existe la sospecha clínica, podemos hacer uso de escalas clínicas, como lo son la Escala de Wells o Escala de Ginebra, validadas y estandarizadas ampliamente para utilizar como primer paso al tratar diagnosticar TEP en los servicios de emergencias¹⁷. En la figura 3 se muestran los criterios de la escala de Wells, los cuales enmarcan la probabilidad de padecer TEP.

Figura 3. Criterios modificados y simplificados de WELLS, probabilidad de TEP.

Criterios	Puntos
Síntomas y Signos Clínicos de TVP	3
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	3
Frecuencia Cardíaca mayor a 100 por minuto	1.5
Inmovilización Prolongada	1.5
Cirugías en las últimas 4 semanas	1.5
TVP o TEP previos	1.5
Hemoptisis	1
Cáncer en tratamiento actual o menos de meses, o en cuidados paliativos	1
Riesgo	
Baja	Menor 4
Alta	Mayor o igual a 4

Fuente: Imagen tomada de la referencia¹⁷.

Posteriormente, si el valor de la escala aplicada da como resultado un riesgo alto de padecer TEP, se debe realizar una prueba de laboratorio conocida como dímero D, esto en el contexto de que el paciente esté hemodinámicamente estable. El dímero D es un producto de la degradación de fibrina presente en el trombo que es generado cuando este se rompe por la acción de la plasmina. Es una prueba de alta sensibilidad y baja especificidad con un alto valor predictivo negativo, por lo tanto, no nos sirve para confirmar TEP sino más bien para descartarlo. Sin embargo, hay variables a tomar en cuenta, ya que el dímero D debe ajustarse por edad en paciente que sobrepasan los 50 años¹⁷.

Piñar et al.¹⁷ describen que este cálculo se debe realizar de la siguiente manera:

Si el punto de corte es 500 mcg/L, se debe multiplicar por la edad por 10 (es decir a los 60 años el valor normal es 600 mcg/L y a los 75, 750 mcg/L). En el momento que en él hay una sospecha alta de TEP por medio de la escala de Wells y además un valor de dímero D alto para la edad, en ese momento se necesita un estudio de imágenes confirmatorio de TEP¹⁷.

Dentro de los estudios de laboratorio existen otras pruebas que permiten orientar el diagnóstico a TEP, algunos son más exactos que otros. En los gases arteriales se esperaría encontrar hipoxemia asociada con hipocapnia y alcalosis respiratoria, pero hasta el 40 % tienen una gasometría normal¹⁷. Aunque no es una prueba tan específica, permite evaluar la función pulmonar del paciente y orientarnos a buscar diagnósticos relacionados con falla pulmonar.

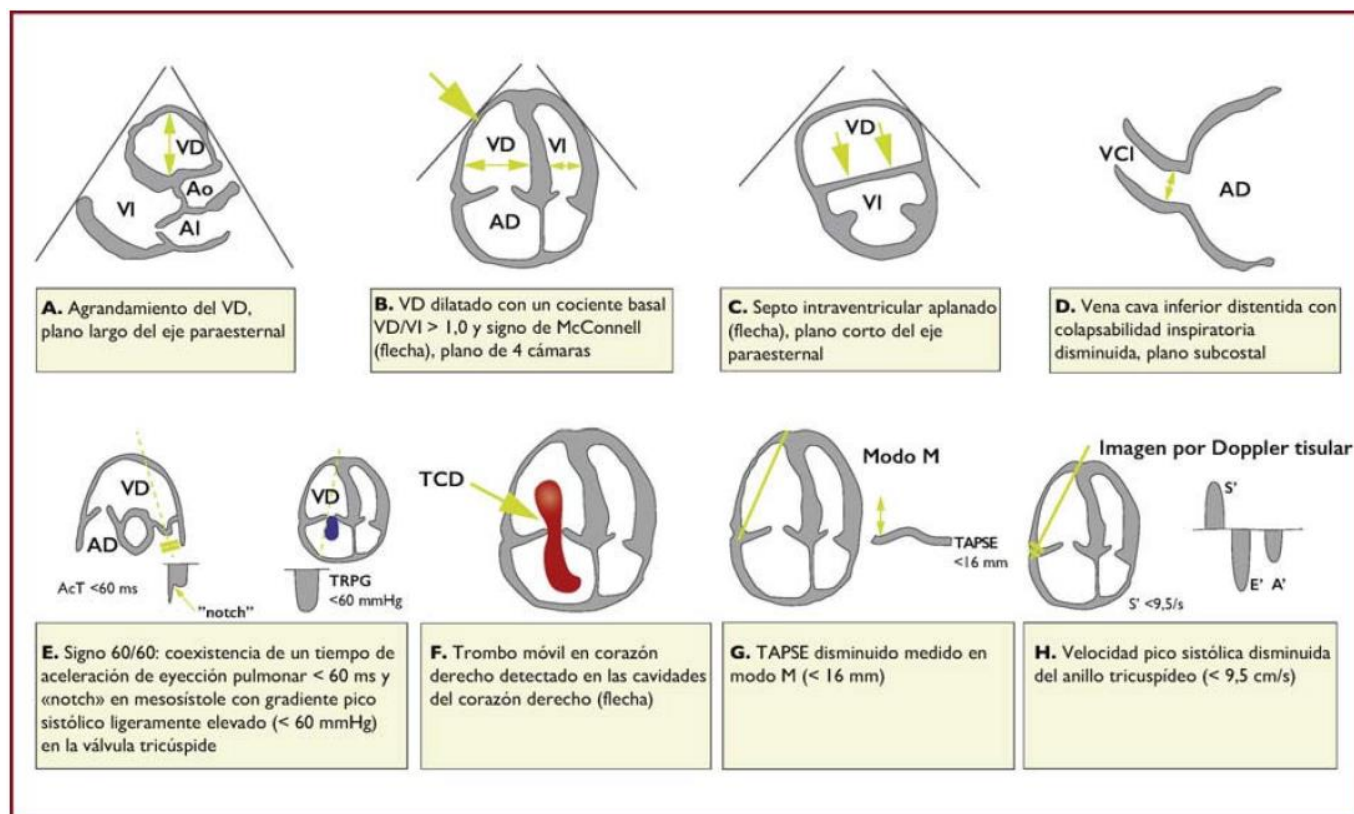
La troponina T-I se puede elevar en el plasma, lo cual es indicativo a un peor pronóstico y mayor mortalidad, mientras que valores bajos indican un buen pronóstico y disminución de complicaciones a largo plazo. La determinación analítica del fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) se eleva en casos de inestabilidad hemodinámica, lo que suele indicar gravedad en el TEP, así como una disfunción ventricular, sus altos niveles reflejan un peor pronóstico¹⁷.

Las pruebas de gabinete que se pueden utilizar son los electrocardiogramas, en el cual se puede encontrar sin alteraciones, taquicardia sinusal en casos leves, o bien fibrilación auricular no conocida previamente, así como un patrón S1Q3T3, con bloqueo completo de rama derecha o inversión de onda T en V1-V4¹⁷.

Aunque el ecocardiograma no es un método de rutina para el diagnóstico del TEP, existe el signo de McConnell, el cual es un signo indirecto de TEP en la ecocardiografía transtorácica que describe hipocinesia de la pared libre del VD con movimiento normal o hipercinético del vértice del VD¹⁷.

Como se mencionó previamente, el TEP agudo produce sobrecarga por presión y disfunción del VD. Los hallazgos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD se representa en la figura 4. Esta dilatación del VD se encuentra en al menos un 25 % de los pacientes con TEP en ecocardiograma transtorácico (ETT) y esta detección es útil para estratificar el riesgo de cada paciente¹⁸.

Figura 4. Representación gráfica de los parámetros de ecocardiografía transtorácica para la evaluación de la sobrecarga de presión del ventrículo derecho.



A': Velocidad pico diastólica tardía del anillo tricúspideo por Doppler tisular; *AcT*: Tiempo de aceleración del flujo en el tracto de salida del VD determinado por Doppler; *AD*: Aurícula derecha; *AI*: Aurícula izquierda; *Ao*: Aorta; *E'*: Velocidad pico diastólica temprana del anillo tricúspideo por doppler tisular; *GPSVT*: Gradiente pico sistólico a través de la válvula tricúspide; *TCD*: Trombo(s) en corazón derecho; *S0*: Velocidad pico sistólica del anillo tricúspideo por doppler tisular; *TAPSE*: Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo; *VCI*: Vena cava inferior; *VD*: Ventrículo derecho; *VI*: Ventrículo izquierdo.

Fuente: Imagen tomada de la referencia¹⁸.

Actualmente, la prueba de elección para el diagnóstico de TEP es la angio-TAC (Angiotomografía Computada de Tórax Helicoidal Multicorte), por su alta sensibilidad (94 %), especificidad (100 %) y valor predictivo negativo (99 %)¹⁷. Este método permite una evaluación pulmonar bastante específica, en la cual se pueden encontrar trombos en ramas

pulmonares hasta de sexto orden. La gammagrafía ventilación/perfusión se reserva para los pacientes con alergia al medio de contraste utilizado para hacer la angio-TAC, embarazadas y pacientes con mieloma¹⁷.

A continuación, se presenta un resumen de las distintas pruebas de imagen que se pueden realizar en estos pacientes para el diagnóstico de la embolia pulmonar, en el cual se incluyen las ventajas y desventajas o limitaciones de cada uno de ellos.

Tabla 2. Pruebas de imagen para diagnóstico de embolia pulmonar: fortalezas y limitaciones.

Estudio de imagen	Fortalezas/ Ventajas	Limitaciones/desventajas
Angio-TC de tórax	<ul style="list-style-type: none"> • Disponible en la mayoría de los centros de salud • Excelente precisión • Validada ampliamente en estudios prospectivos • Puede proporcionar un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de TEP • Tiempo de adquisición corto 	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición a radiación • Exposición a contraste yodado • Uso limitado en caso de alergia a contraste yodado e hipertiroidismo • Riesgo en el embarazo y lactantes • Contraindicado en insuficiencia renal grave • Tendencia a uso deliberado por fácil accesibilidad al mismo • Dudosa relevancia clínica del diagnóstico por angio-TC de la TEP subsegmentaria
Gammagrafía V/Q planar	<ul style="list-style-type: none"> • Casi no tiene contraindicaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • No disponible en todos los centros de salud

Estudio de imagen	Fortalezas/ Ventajas	Limitaciones/desventajas
	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba económica • Validada ampliamente en estudios prospectivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilidad en el resultado entre observadores del estudio • Resultados reportados como razón de probabilidad • No concluyente en el 50 % de los casos • No proporciona un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de TEP
SPECT V/Q	<ul style="list-style-type: none"> • Casi no tiene contraindicaciones • Alta precisión • Interpretación binaria (TEP versus otras patologías) 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilidad de las técnicas • Variabilidad de los criterios diagnósticos • No proporciona un diagnóstico alternativo en caso de exclusión de TEP • No validada en estudios prospectivos de resultados
Arteriografía pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Es la técnica estándar 	<ul style="list-style-type: none"> • No hay disponibilidad en todos los centros • Procedimiento invasivo

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia ¹⁸.

Se debe clasificar el riesgo de mortalidad de TEP de forma precoz durante la evaluación, lo cual principalmente se realiza con la escala PESI (por sus siglas en inglés, *Pulmonary Embolism Severity Index*) y PESI simplificada, las cuales incorporan comorbilidades y signos clínicos. A continuación, en la figura 5 se muestran los criterios de la escala PESI.

Figura 5. Escala clínica pronóstica en pacientes con TEP agudo: Pulmonary Embolism Severity Index (PESI).

PARÁMETROS	PESI	PESI simplificada
Edad	Mayor a 80 años	Mayor a 80 años
Sexo varón	10	-
Cáncer	30	1
Insuficiencia cardíaca	10	-
Enfermedad Pulmón Obstructiva Crónica	10	1
Frecuencia cardíaca >110 por min	20	1
Presión arterial < 100mmhg	30	1
Frecuencia respiratoria > o igual a 30 por minuto	20	-
Temperatura < 36 C	20	-
Estado mental alterado	60	-
Saturación < 90%	20	1
Estretificación de Riesgo		
Clase 1 riesgo bajo < 65 puntos	Riesgo bajo: 0 puntos	
Clase 2 riesgo bajo 65-85 puntos		
Clase 3 riesgo intermedio 86-105 puntos		
Clase 4 riesgo alto 106-125 puntos	Riesgo alto: mayor o igual a 1 punto	
Clase 5 riesgo muy alto > 125 puntos		

Fuente: Imagen tomada de la referencia¹⁷.

2.3.6. Tratamiento de TEP.

De forma general, el tratamiento de TEP se basa en la anticoagulación de forma adecuada y rápida con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. Piñar et al.¹⁷ establecen que la heparina se debe emplear de la siguiente forma:

El esquema clásico de inicio de terapia en TEP es de heparina no fraccionada (HNF). El empleo de HNF intravenosa debe comenzarse con un bolo de 80 UI/kg o 5.000 UI, seguido de una infusión continua intravenosa de 18 U/kg/hora o 1.300 UI/hora, con ajuste de la dosis de acuerdo con el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). El tratamiento con HNF debe ser mantenido, como mínimo, 5-7 días, para conseguir 1,5 a 2 veces el tiempo control de TTPA. En el caso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM), esta sería otra alternativa que presenta otras notables ventajas frente a la HNF. La HBPM no requiere monitorización, presenta menos incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y al poder administrarse por vía subcutánea permite completar el tratamiento en domicilio, ahorrando costos y mejorando la calidad de vida del paciente. No obstante, la HBPM debe administrarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal y requiere monitorización (concentración de anti-Xa)¹⁷.

Se recomienda realizar un control de plaquetas entre el cuarto y séptimo día de tratamiento con heparina en cualquiera de sus dos presentaciones. Se puede usar también Fondaparinux y Warfariana tomando consideraciones especiales en estas dos últimas. La duración de la anticoagulación es de al menos 3 meses para el primer episodio y si es recurrente se recomienda extender la anticoagulación a un año o de forma permanente dependiendo de cada caso¹⁷.

Otros posibles métodos de tratamiento para TEP incluyen los filtros de vena cava inferior, tratamiento endovascular, fragmentación de trombos, trombectomía reolítica, embolectomía por succión, trombólisis guiada por catéter y la embolectomía pulmonar¹⁷.

Ahora bien, más específicamente, en el curso de un TEP, en fase aguda, el empleo de un tratamiento inmediato y adecuado es necesario. Este se compone de las siguientes pautas¹⁸:

1. Asistencia hemodinámica y respiratoria

- a. Administración de oxígeno y ventilación
 - b. Tratamiento farmacológico de la insuficiencia ventricular derecha aguda
 - c. Asistencia circulatoria mecánica y oxigenación
 - d. Soporte vital avanzado en la parada cardíaca
2. Anticoagulación inicial
 - a. Anticoagulación parenteral
 - b. Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K
 - c. Antagonistas de la vitamina K
 3. Tratamiento de reperfusión
 - a. Trombólisis sistémica
 - b. Tratamiento percutáneo dirigido por catéter
 - c. Embolectomía quirúrgica

De manera ordenada, se desarrollarán las características de cada medida terapéutica mencionada anteriormente necesarias para el tratamiento del TEP en fase aguda:

Tabla 3. Tratamiento de Tromboembolismo pulmonar en fase aguda.

	Intervención terapéutica	Características/modo de empleo
Asistencia hemodinámica y respiratoria	Administración de oxígeno y ventilación	Se indica en pacientes con saturación de oxígeno menor a 90 %. La hipoxemia grave o insuficiencia respiratoria resistente a la administración adecuada de oxígeno se puede explicar por la presencia de cortocircuito derecha-izquierda a través de un foramen oval permeable o comunicación interauricular. Además, se pueden utilizar otras técnicas como la oxigenoterapia con cánula de alto flujo y la ventilación mecánica (invasiva o

	Intervención terapéutica	Características/modo de empleo
		<p>no invasiva) en casos de inestabilidad extrema (como en paro cardiaco), pero siempre se debe tener presente que la hipoxemia no resolverá por sí misma sin reperfusión pulmonar simultánea.</p> <p>Siempre que sea posible, es preferible el uso de ventilación u oxigenación no invasiva mediante cánula de alto flujo, ya que la intubación solo se debe realizar cuando el paciente no tolere o sea incapaz de tolerar la ventilación no invasiva y cuando se llegue a intubar se debe evitar el uso de anestésicos porque son más propensos a causar hipotensión en estos pacientes.</p> <p>Se debe usar a volúmenes de corriente de 6ml/kg de peso corporal magro para intentar mantener la meseta de presión inspiratoria final menor de 30 cmH₂O¹⁸.</p>
	Tratamiento farmacológico de la insuficiencia ventricular derecha aguda	El bajo gasto cardiaco sistémico causado por insuficiencia aguda del VD es la principal causa de muerte en los pacientes con TEP, por lo cual intervenir en este

	Intervención terapéutica	Características/modo de empleo
		<p>fenómeno permite un adecuado abordaje.</p> <p>Si la presión venosa central es baja, se puede iniciar con una carga de fluidos moderada (≥ 500 ml) para poder aumentar el índice cardiaco en estos pacientes. Ahora bien, esto puede generar un efecto contraproducente si se realiza de forma agresiva por la sobre distensión del VD y como consecuencia una reducción del gasto cardiaco. En la figura 6 se presentan las mejores estrategias utilizadas en estos pacientes.</p> <p>Estos pacientes en ocasiones requerirán el uso de vasopresores, la norepinefrina puede mejorar los parámetros hemodinámicos sistémicos al mejorar la interacción sistólica ventricular y perfusión coronaria sin generar cambios en la resistencia vascular pulmonar, pero su uso se debe limitar a pacientes con shock¹⁸.</p>
	Asistencia circulatoria mecánica y oxigenación	En pacientes con TEP de alto riesgo o con colapso circulatorio o paro cardiaco, es útil la utilización de la asistencia cardiopulmonar mecánica, fundamentalmente

	Intervención terapéutica	Características/modo de empleo
		oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO). Sin embargo, su uso se asocia a alta incidencia de complicaciones como el riesgo hemorrágico relacionado con la necesidad de acceso vascular, particularmente en pacientes sometidos a trombólisis ¹⁸ .
	Soporte vital avanzado en la parada cardiaca	Durante un paro cardiaco con ritmo no desfibrilable acompañado de disociación electromecánica, el TEP es una entidad en la cual se debe pensar. De igual forma, se deben seguir los pasos de las guías de soporte vital avanzado y posteriormente iniciar con el manejo del TEP simultáneamente. Una vez que se haya administrado el fármaco trombolítico, la reanimación cardiorrespiratoria debe continuar por al menos 60-90 minutos antes de finalizar los intentos de reanimación ¹⁸ .
Anticoagulación inicial	Anticoagulación parenteral	En pacientes con probabilidad clínica alta o intermedia de TEP se debe iniciar la anticoagulación mientras se obtiene el resultado de las pruebas diagnósticas. Se inicia con Heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea

	Intervención terapéutica	Características/modo de empleo
		<p>ajustada según el peso o Heparina no fraccionada (HNF). Estos son los fármacos iniciales más adecuados debido a que comparado con otros, estos últimos mencionados conllevan menor riesgo de hemorragia mayor o trombocitopenia inducida por heparina y ninguno de los dos requiere monitorización de la concentración anti-Xa.</p> <p>La HNF está indicada específicamente para pacientes con daño renal (tasa de filtración glomerular menor o igual a 30ml/min) u obesidad grave. La dosis de HNF se ajusta por tiempo de tromboplastina parcial activado¹⁸.</p>
	<p>Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K (NACO)</p>	<p>Los NACO inhiben directamente un factor activado de coagulación, que son la trombina con Dabigatrán y el factor X con Apixabán, Edoxabán y Rivaroxabán.</p> <p>Pueden administrarse a dosis fijas sin necesidad de monitorización sistemática, debido a que su biodisponibilidad y farmacocinética con predecibles.</p>

	Intervención terapéutica	Características/modo de empleo
		Comparado con los AVK, tienen menos interacciones con otros fármacos ¹⁸ .
	Antagonistas de la vitamina K (AVK)	Este ha sido el estándar de referencia en la anticoagulación oral durante más de 50 años. Se regula según INR (razón internacional normalizada) el cual debe mantenerse entre 2.0-3.0 durante dos días consecutivos. Se puede iniciar con Warfarina a dosis de 10mg para pacientes jóvenes sanos (menores de 60 años), y 5mg o menos para pacientes mayores de esta edad, la dosis se irá ajustando según el INR durante los siguientes 5 a 7 días para lograr un valor dentro del rango óptimo ¹⁸ .
Tratamiento de reperfusión	Trombólisis sistémica	Esta intervención puede ser útil para pacientes que han tenido síntomas durante 6 a 14 días, no obstante, su mayor beneficio es observable si se inicia en las primeras 48 horas posterior al inicio de síntomas. En casos agudos, de alto riesgo es ideal el uso de tratamiento trombolítico, más que solo el uso de HNF sola, ya que se presenta

	Intervención terapéutica	Características/modo de empleo
		una reducción en la dilatación del VD. La figura 6 resume los regímenes y dosificación de los fármacos aprobados para TEP, así como las contraindicaciones de cada uno ¹⁸ .
	Tratamiento percutáneo dirigido por catéter	Se basa en la introducción de un catéter en las arterias pulmonares por vía femoral para la fragmentación mecánica o aspiración de trombos con la administración local de una dosis reducida de trombolíticos. Muchos estudios realizados con respecto a su efectividad arrojan cifras considerablemente positivas, como lograr estabilizar un 87 % de pacientes desde el punto de vista hemodinámico, corrección de la hipoxia y supervivencia antes del alta ¹⁸ .
	Embolectomía quirúrgica	Esta técnica normalmente se realiza con <i>bypass</i> cardiopulmonar (no se pinza la aorta de forma transversal ni se realiza parada cardiaca cardiopléjica), seguido de la incisión de las 2 arterias pulmonares más importantes y la retirada o succión de coágulos de sangre ¹⁸ .

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia ¹⁸.

Figura 6. Tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha en la embolia pulmonar aguda de alto riesgo en fase aguda.

Estrategia	Propiedades y uso	Advertencias
<i>Optimización de volumen</i>		
Administrar con precaución una carga de fluidos (salino o Ringer lactato) ≤ 500 ml durante 15-20 min	Considerar para pacientes con presión venosa central normal-baja (debido, p. ej., a hipovolemia concomitante)	La carga de fluidos puede dilatar excesivamente el VD, empeorar la interdependencia ventricular y reducir el GC ²³⁹
<i>Vasopresores y agentes inotrópicos</i>		
Norepinefrina, 0,2-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ^{a0,240}	Aumenta la inotropía del VD y la PA sistémica, promueve las interacciones ventriculares positivas y restaura el gradiente de perfusión coronaria	La vasoconstricción excesiva puede empeorar la perfusión tisular
Dobutamina, 2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ²⁴¹	Aumenta la inotropía del VD, reduce las presiones de llenado	Puede agravar la hipotensión arterial cuando se usa solo, sin un vasopresor; puede desencadenar o agravar la arritmia
<i>Soporte circulatorio mecánico</i>		
ECMO venoarterial/soporte vital extracorpóreo ^{251,252,258}	Soporte rápido a corto plazo combinado con oxigenador	Complicaciones si se usa durante periodos más largos (> 5-10 días), como hemorragias e infecciones; no ofrece beneficios clínicos, excepto cuando se combina con embolectomía quirúrgica; requiere un equipo con experiencia

ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; GC: gasto cardiaco; PA: presión arterial; VD: ventrículo derecho.

^aSe usa epinefrina en la parada cardiaca.

Fuente: Imagen tomada de la referencia ¹⁸.

Tabla 4. Régimen, dosis y contraindicaciones del tratamiento trombolítico.

Molécula	Régimen	Contraindicaciones
Activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA)	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg durante 2 horas • 0,6 mg/kg durante 15 minutos (Dosis máxima 50mg) 	Se dividen en: <u>Absolutas:</u>
Estreptocinasa	<ul style="list-style-type: none"> • 250 000 UI como dosis de carga durante 30 min, seguido de 100 000 UI/h durante 12-24 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido • Ictus isquémico en los 6 meses anteriores • Neoplasma en el sistema nervioso central

Molécula	Régimen	Contraindicaciones
	<ul style="list-style-type: none"> Régimen acelerado: 1,5 millones de UI durante 2 h 	<ul style="list-style-type: none"> Traumatismo importante, cirugía o traumatismo craneal en las 3 semanas anteriores
Urocinasa	<ul style="list-style-type: none"> 4.400 UI/kg como dosis de carga durante 10 min, seguido de 4.400 UI/kg/h durante 12-24 h Régimen acelerado: 3 millones de UI durante 2 h 	<ul style="list-style-type: none"> Diátesis hemorrágica Hemorragia activa <p><u>Relativas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Accidente isquémico transitorio en los 6 meses anteriores Anticoagulación oral Embarazo o primera semana del puerperio Zonas de punción no comprimibles Reanimación traumática Hipertensión refractaria (PA sistólica > 180 mmHg) Enfermedad hepática avanzada Endocarditis infecciosa Úlcera péptica activa

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia¹⁸.

2.4. Pandemia por COVID-19

El término pandemia designa un brote epidémico que afecta a regiones geográficas extensas, por ejemplo, varios continentes. Por ser zonas extensas las que se ven afectadas, lo más importante al afrontar este problema a nivel mundial es una correcta comunicación, que debe ser consistente, clara, creíble y, sobre todo, no contradictoria¹⁹.

Zerón¹⁹ describe lo vivido a nivel mundial desde el año 2019, cuando se empezó a escuchar sobre el nuevo coronavirus que afectaba rápidamente al mundo entero.

Desde el 31 de diciembre de 2019 comenzó a difundirse la información de un nuevo coronavirus (SARSCoV-2), la Comisión de Salud Municipal de Wuhan, China, informó sobre un grupo de casos de neumonía. Sobre la base de la experiencia previa con el SARS y el MERS, y los modos conocidos de transmisión de virus respiratorios, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó directrices para la prevención y el control de infecciones a fin de proteger a los trabajadores de la salud, recomendando tomar precauciones contra las gotículas respiratorias o gotitas de Flügge, y el contacto al cuidar a pacientes sintomáticos, así como las precauciones en el aire para los procedimientos de generación de bioaerosoles realizados por los trabajadores del área de la salud. En la segunda semana de enero ya se estaba reportando en Tailandia el primer caso fuera de China cuando tan sólo ellos tenían 41 casos confirmados. El director general de la OMS convocó a un Comité de Emergencias de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (RSI2005) para evaluar si el brote constituía una emergencia de salud pública de importancia internacional. Los miembros independientes de todo el mundo no pudieron llegar a un consenso basado en la evidencia disponible en ese momento, y pidieron volver a reunirse dentro de los 10 días posteriores esperando la recepción de más información. Profundamente preocupados tanto por los alarmantes niveles de propagación como por la gravedad y los preocupantes niveles de inacción, la OMS anunció el 30 de enero que COVID-19 podría caracterizarse como una pandemia. En esa fecha, fuera de China había menos de 100 casos y ningún fallecido. Esta es la sexta vez que se declara una emergencia sanitaria mundial en virtud del Reglamento Sanitario Internacional, pero es, sin duda, la situación más grave¹⁹.

Actualmente, la enfermedad por este virus no se detiene, ha alcanzado la mayoría del área geográfica del mundo, se ha generado un cambio en el estilo de vida de prácticamente todos los seres humanos de la tierra.

2.5 Virus SARS-CoV-2

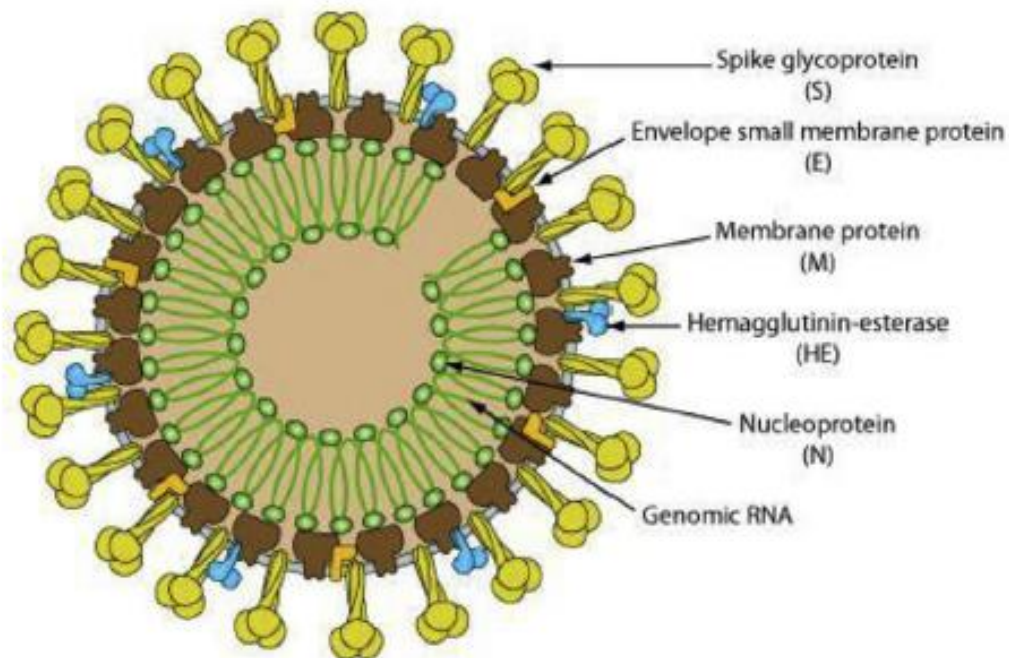
Los coronavirus son comúnmente encontrados en animales, incluyendo murciélagos y camellos, dichos virus que portan estos animales pueden sufrir mutaciones genéticas por errores durante su replicación genómica por lo cual pueden ampliar su tropismo a humanos. Previamente, se pensaba que las infecciones causadas por coronavirus eran leves y semejantes a un resfrío común o una infección respiratoria leve en personas inmunocompetentes; sin embargo, este concepto cambió con la aparición del SARS-CoV en el año 2003 al sur de China, de donde tuvo una expansión a 29 países²⁰.

En el año 2012 se reporta otro coronavirus llamado MERS-CoV en un paciente proveniente de Arabia Saudí, al cual una neumonía grave y fallo multiorgánico lo llevó a la muerte. Casi todos los casos de MERS-CoV eran provenientes del oriente medio y aseguraban haber tenido contacto directo con camellos y dromedarios los cuales parecen ser el huésped intermediario²⁰.

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los *Coronaviridae*, que se encuentra dividida en cuatro géneros: Alpha, beta, delta y gamma; de los cuales solo los alphacoronavirus y betacoronavirus son de interés para virólogos y clínicos. Según investigaciones, el periodo de incubación del COVID-19 es de 2 a 12 días, con un periodo de latencia de 3-7 días incluso 14 días posteriores. En ese periodo los pacientes infectados pueden transmitir la enfermedad a otros, por cada uno puede contagiar 3,77 personas²⁰.

El COVID-19 es una partícula envuelta esférica o pleomórfica que contiene ARN monocatenario que se asocia con una nucleoproteína dentro de una cápside compuesta por proteína de matriz, esta envoltura tiene proyecciones de glicoproteínas. El genoma viral tiene características específicas, dentro de ellas un fragmento N-terminal único dentro de la proteína espiga, además, los genes de las principales proteínas estructurales de todos los coronavirus se encuentran en los 5'-3' ordenados como S, E, M y N²¹. A continuación, un esquema del coronavirus:

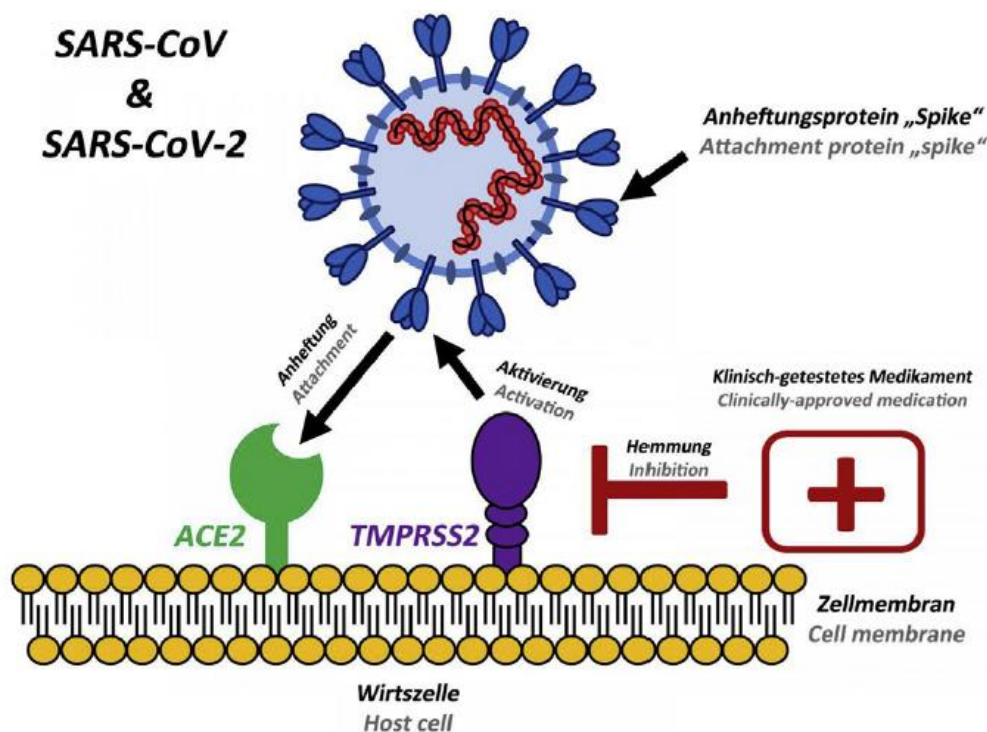
Figura 7. Esquema del coronavirus.



Fuente: Imagen tomada de la referencia²¹.

Como se observa en la figura 7, se observa que el coronavirus está compuesto por cuatro proteínas estructurales principales que contienen proteínas de espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). Estas proteínas cumplen un papel importante en el mantenimiento del genoma y replicación del virus.

Figura 8. Unión del virus con su ligando celular (ECA 2) y activación proteasa por TMPRSS2.



Fuente: Imagen tomada de la referencia²¹.

La figura 8 ilustra la unión que se da entre el virus y su respectivo receptor, en este caso la ECA2 (Enzima convertidora de angiotensina 2) recibe a la proteína de espiga del virus y, por su parte, la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) necesaria para su activación. Lo importante de conocer esta unión y estructura del coronavirus es que hay medicamentos existentes ya aprobados clínicamente dirigidos contra la TMPRSS2, los cuales inhiben la infección por el COVID-19 de las células pulmonares que es el lugar donde inicia la infección por este virus; dentro de los cuales se pueden mencionar terapias antivirales como bloqueadores del ECA2, inhibidores de la proteína S, bloqueadores de fusión al núcleo, anticuerpos neutralizantes, inhibidores de proteasa. Cualquier tipo de adaptación en la secuencia de COVID-19 que pueda hacerlo más eficiente en la transmisión entre personas es un factor que logra aumentar su virulencia²¹.

2.6 Enfermedad por el COVID-19

El COVID-19 es la enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 recientemente descubierto, se conoce como un virus de baja letalidad, pero de contagio muy acelerado. La sintomatología puede ser leve, moderada o severa e incluye una gran gama de síntomas, dentro de los principales respiratorios como tos, secreciones nasales, disnea, fiebre y malestar general. La clasificación del paciente según la gravedad de su cuadro clínico facilitará el manejo de la enfermedad, ya sea en el ámbito intrahospitalario o extrahospitalario. Posterior a esto, el paciente debe seguir el tratamiento farmacológico establecido según el conocimiento del fármaco a prescribir, tomar en cuenta la dosis correcta, contraindicaciones, interacciones farmacológicas y reacciones adversas²².

Por su parte, estos pacientes pueden tener algunos factores de riesgo inherentes que los llevan a un curso desfavorable; las enfermedades respiratorias crónicas, como lo es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está siempre muy presente en los pacientes hospitalizados en condición grave, además de que, en ocasiones, este cuadro puede ser indistinguible de otras exacerbaciones lo que llevaría al retraso diagnóstico y evolución. En cuanto a las enfermedades renales, el riñón tiene receptores para ECA-2 (Enzima convertidora de angiotensina) y es el principal implicado en el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), el cual tiene gran efecto sobre la presión arterial y por ello una función renal disminuida de base empeora el pronóstico de los pacientes¹⁵. Con respecto a los pacientes con cáncer:

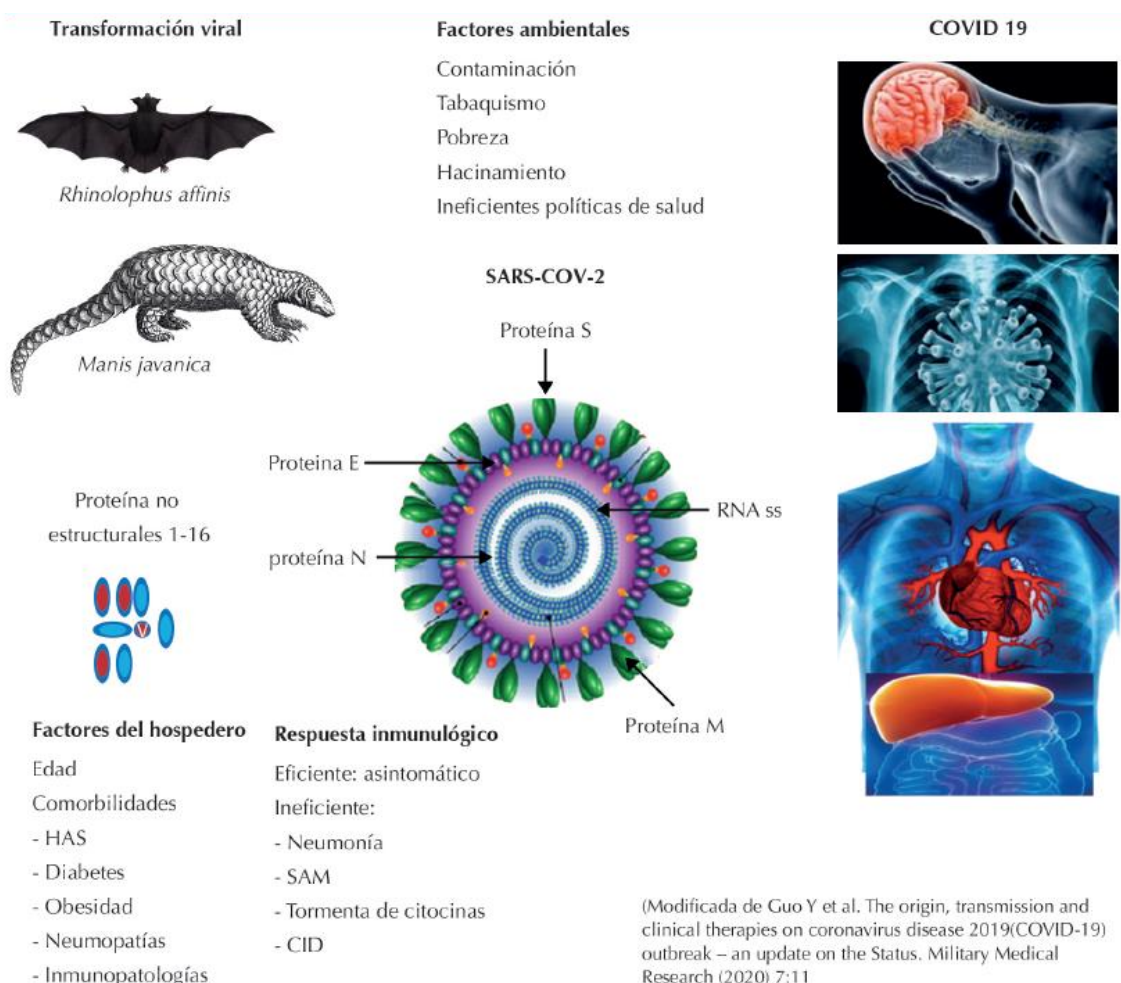
Se ha encontrado una sobrerrepresentación de pacientes oncológicos entre los hospitalizados por COVID-19 en China; estos pacientes además presentaban una peor evolución -definida como ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica o fallecimiento-, especialmente en aquellos con cirugía o quimioterapia reciente¹⁵.

Las enfermedades neurológicas que más se presentan en pacientes COVID son los enfermos de Alzheimer entre los fallecidos, lo cual puede asociarse con que son pacientes generalmente de edad avanzada; otras que se mencionan son la esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson. Asimismo, las personas con sobrepeso u obesidad, quienes fueron la población que más requirió cuidados críticos, son aquellos con mayor riesgo de ser hospitalizado y requerir ingreso en UCI, este riesgo aumentado se debe a que estos pacientes

con alto índice de masa corporal (IMC) tienen aumentados niveles de citoquinas proinflamatorias (lo cual agrava la respuesta inflamatoria intensa ante el virus SARS-CoV-2) y alteración de los volúmenes respiratorios por factores mecánicos. Finalmente, otros grupos de vulnerabilidad son los tabaquistas que tienen una constante exposición de daño a la mucosa respiratoria y los pacientes inmunosupresos que cursan con una evolución de gravedad¹⁵.

En la figura 9, se presenta un resumen de los factores que influyen en el contagio y manifestación del COVID-19.

Figura 9. Factores virales y del huésped que influyen en la patogénesis del SARS-CoV-2.



Fuente: Imagen tomada de la referencia ²³.

En Costa Rica, el Ministerio de Salud ha realizado un lineamiento específico para la vigilancia epidemiológica del COVID-19, donde, basándose en la población del territorio costarricense, establece los siguientes factores de riesgo, donde realiza una separación entre pacientes con riesgo de enfermedad graves y pacientes inmunocomprometidos²⁴.

Figura 10. Grupos de riesgo para la enfermedad severa por COVID-19.

Personas con riesgo de enfermedad grave	Personas inmunocomprometidas
Personas \geq 60 años	Tratamiento para el cáncer
EPOC o asma moderada/severa	Fumadores
Enfermedad cardiovascular	Receptores de trasplantes
Obesidad	Deficiencias inmunes
Diabetes	HIV avanzado o SIDA
Personas que viven en establecimientos de larga estancia	Uso de medicamentos que afecten el sistema inmune
Enfermedad renal crónica que requiere diálisis	Uso prolongado de esteroides
Enfermedad hepática	
Hipertensión arterial	

Fuente: Imagen tomada de la referencia²⁴.

2.6.1. Criterios de manejo clínico para COVID-19.

El manejo depende de la gravedad de síntomas por COVID-19, así como su presentación principal. En lo que respecta a lo respiratorio, se usan herramientas utilizadas en pacientes con neumonía asociada con la comunidad, para evaluar severidad (PSI) en la figura 11 y mortalidad en la figura 12 (CURB65).

Figura 11. Índice de severidad de neumonía (PSI Score).

Clase	Puntuación
I	Si < 50 años, sin neoplasias, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, no enfermedad hepática.
II	< 70 puntos
III	71- 90
IV	91 - 130
V	>130

Fuente: Imagen tomada de la referencia²².

La interpretación para el índice de severidad nos permite establecer en una clasificación de la clase 0 a 1, en la que el paciente necesita ingreso hospitalario (no UCI), mientras que las clases de 3 a 5, el paciente requiere ser hospitalizado en UCI²².

Figura 12. Score de mortalidad (CURB 65).

C	Confusión	+1 punto
U	BUN > 19 mg/dL	+1 punto
R	Respiración > 30 RPM	+1 punto
B	PAS < 90 o PAD <60 mm Hg	+1 punto
65	Edad > 65	+1 punto
BUN: Nitrógeno ureico en la sangre (BUN, del inglés <i>blood urea nitrogen</i>)		

Fuente: Imagen tomada de la referencia²².

La interpretación para la escala de mortalidad establece en una puntuación de 0 a 1 punto un paciente de bajo riesgo que se puede manejar de forma ambulatoria, de 2 a 4 puntos se debe hospitalizar y de 5 puntos debe ser derivado a la UCI²². A continuación, se presenta una tabla que describe las diferentes presentaciones del COVID-19:

Tabla 5. Criterios de manejo clínico para COVID-19.

Clasificación	Criterios
Infección no complicada	Manifestación de síntomas inespecíficos como fiebre, tos, fatiga, odinofagia, cefalea, malestar general asociado con mialgias y artralgias, náuseas, vómitos o congestión nasal.
Neumonía leve	Neumonía sin criterios de severidad. Aquí se debe hacer uso del índice de severidad de neumonía (PSI Score).
Neumonía severa	Fiebre o sospecha de infección respiratoria con frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto, distrés respiratorio severo o saturación de oxígeno SpO ₂ < 90 %. PSI Score y CURB65 ≥ 2.
Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)	Inicio agudo rápidamente progresivo y en radiografía de tórax muestra opacidades bilaterales y edema.
Sepsis	Sospecha o infección comprobada, en caso de progresión a disfunción de órgano blanco producida por infección, la gravedad se clasifica según el Score SOFA (siglas en inglés de <i>Sepsis Related Organ Failure Assessment</i>) descrito en figura 13.
Choque séptico	Se presenta con hipotensión persistente a pesar de la reanimación volumétrica, que requiere que los vasopresores mantengan la PAM ≥ 65 mm Hg y el lactato sérico > 2 mmol/L.

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia²².

Figura 13. Escala de SOFA.

Criterio	0	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) o SatO ₂ /FiO ₂	> 400	<400 221 - 301	<300 142 - 220	<200 67 - 141	<100 <67
Coagulación (Plaquetas 10 ³ / mm ³)	> 150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina (mg/dL)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12,0
Cardiovascular Presión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1 - 15 o adrenalina ≤ 0,1 o noradrenalina ≤0,1	Dopamina a dosis de >15 o adrenalina a > 0,1 o noradrenalina >0,1
Sistema nervioso central Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6 - 9 3,5 - 4,9	<6 > 5,0
Renal Creatinina (mg/dl) o Flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2 - 3,4	2.0 - 3,4	<500	<200

PaO₂: Presión arterial de oxígeno. FiO₂: Fracción de oxígeno inspirado.

SatO₂: Saturación arterial de oxígeno periférico. PAM: Presión arterial media.

Fuente: Imagen tomada de la referencia²².

La escala SOFA, se deriva de la suma de la puntuación de las evaluaciones aisladas de los órganos, dentro de la cual se establece una disfunción orgánica, cuando el puntaje va de 0 a < 3 puntos, y un fallo orgánico, si el puntaje es ≥ 4 puntos²².

2.6.2. Epidemiología del COVID-19.

El COVID-19 puede afectar a cualquier grupo de edad, el personal de salud es la población que se encuentra en mayor riesgo debido a que son la primera línea de atención para estos pacientes infectados con los que tendrán constante contacto. Algunas manifestaciones más graves de la enfermedad se presentan en pacientes con comorbilidades de base como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y con enfermedad respiratoria crónica. Además, otros grupos de riesgo son pacientes adultos mayores, pacientes

con historia de tabaquismo de larga data, uso prolongado de hormonas o inmunosupresores, pacientes inmunocomprometidos o adultos jóvenes con enfermedades como la hepatitis B²⁰.

Según los lineamientos nacionales para la vigilancia de la enfermedad COVID-19, establecidos por el Ministerio de Salud de Costa Rica en su última versión de noviembre del año 2022, se debe aclarar la diferencia de casos con respecto al origen de contagio y estatus del paciente ya contagiado dentro del área epidemiológica, dentro de los cuales se enlistan los siguientes²⁴:

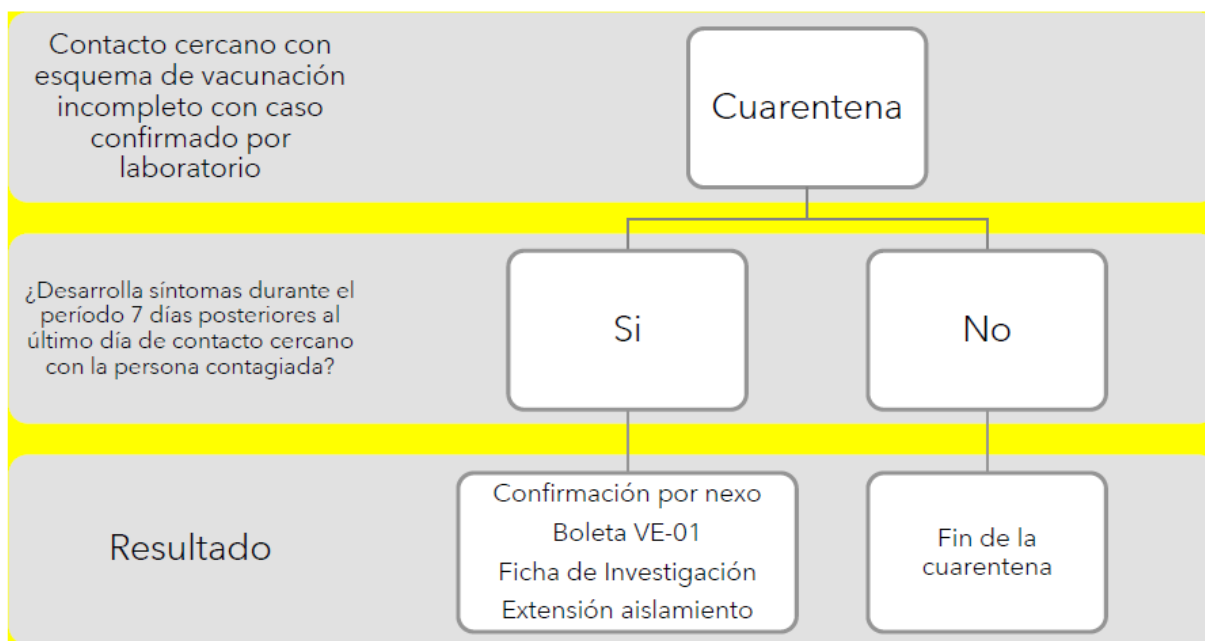
Tabla 6. Definición de casos por COVID-19.

Caso	Definición
Caso sospechoso	<ul style="list-style-type: none"> • Persona que cumple con criterios clínicos o epidemiológicos • Persona con infección respiratoria grave (IRAG) • Persona con/ sin síntomas; con/sin criterios epidemiológicos, pero que en efecto tiene una autoprueba de antígeno positiva por SARS-COV-2 • Tomar en cuenta todas las otras manifestaciones presentes en el COVID-19
Caso probable	<ul style="list-style-type: none"> • Caso sospechoso con prueba de SARS-CoV-2 no concluyente • Caso sospechoso para quien la prueba no pudo realizarse por algún motivo • Caso sospechoso para quién la prueba molecular (RT-PCR) es negativa o no se puede realizar, pero tiene signos indicativos de COVID-

Caso	Definición
	19 en imágenes diagnósticas del tórax.
Caso confirmado	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmado por laboratorio: ya sean pruebas moleculares realizadas en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), o bien en el sector privado siempre y cuando cuenten con el aval del ente regulador de los servicios de salud. • Confirmado por nexo epidemiológico: cumplen la definición de contacto cercano de un caso confirmado por laboratorio y que desarrollen síntomas que cumplan con la definición de caso sospechoso durante los 7 días posteriores al último día de contacto cercano con la persona contagiada (la figura 14 muestra el seguimiento de un caso confirmado por nexo epidemiológico²⁴).

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia ²⁴.

Figura 14. Diagrama de flujo para la decisión de la confirmación por nexo epidemiológico de COVID-19.



Fuente: Imagen tomada de la referencia²⁴.

Con respecto al aislamiento de casos, va a depender si el afectado es un trabajador de la salud o no, además, si es un caso sintomático o asintomático; dependiendo de esto, varía en cuanto a la cantidad de días que debe permanecer aislado. En caso de haber requerido hospitalización y haber sido egresado, deberá permanecer aislado hasta que se cumpla el criterio temporal y mejoría sintomática, para los casos asintomáticos utilizar como día de inicio de síntomas el día de la toma de muestra. Cuando se va a dar de alta de la orden de aislamiento, se toman en cuenta los siguientes aspectos:

- Si el caso es asintomático o sintomático.
- Si es sintomático, es un caso: leve, moderado o grave.
- Cuantos días tiene afebril, así como la evolución de los síntomas respiratorios (que debe ir en mejoría o que haya una explicación documentada que justifique la falta de esta)²⁴.

A continuación, se presenta una tabla que esquematiza las indicaciones para determinar el período de aislamiento requerido por los pacientes positivos por SARS-CoV-2²⁴:

Tabla 7. Periodo de aislamiento según indicadores de evolución clínica del paciente COVID-19.

Periodo de aislamiento	Indicadores de evolución clínica
7 días de aislamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Casos asintomáticos • Casos sintomáticos leve, sin disnea o necesidad de oxigenoterapia (verificar que tenga 2 días sin fiebre y mejoría de síntomas respiratorios)
10 días de aislamiento	<ul style="list-style-type: none"> • En casos sintomáticos moderados que cumple definición de IRAG, no tiene inmunocompromiso y que no requiere hospitalización en UCI • Verificar que tenga 2 días sin fiebre y mejoría de síntomas respiratorios
14 días de aislamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Casos graves o críticos que no tiene inmunocompromiso, y que requiere hospitalización ya sea en salón general o en UCI, con indicación de soporte ventilatorio o hemodinámico • Verificar que tenga 3 días sin fiebre y mejoría de síntomas respiratorios
20 días de aislamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Personas inmunocomprometidas en forma independiente a si requiere o no hospitalización o de síntomas. • En casos sintomáticos verificar que tenga 3 días sin fiebre y mejoría de síntomas respiratorios. • Tras cumplidos 20 días, puede evaluarse una segunda RT-PCR

	negativos consecutivos en 24 o 48 horas según criterio de especialista tratante ²⁴ .
--	---

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia²⁴.

2.6.3. Fisiopatología de COVID-19.

El virus SARS-CoV-2 se transmite por medio de gotitas de diferentes tamaños, cuando estas tienen un diámetro mayor a 5-10 um se les llama gotitas respiratorias y si es menor a 5 um se les llama núcleos de gotitas. La transmisión también se puede dar por contacto indirecto con superficies en el ambiente que rodea a la persona infectada o bien con objetos que se utilizaron en estos pacientes infectados como los estetoscopios o termómetros²⁰.

Según Sánchez et al.²⁵, el mecanismo fisiopatológico del virus SARS-CoV-2 incluye los siguientes pasos: entrada celular a través de proteínas “Spike” o espiga (S), de membrana (M) y de envoltura (E), las cuales son las encargadas del anclaje y entrada de esos microorganismos a las células del hospedador. Además, incluye una tormenta de citoquinas proinflamatorias se ha vinculado con la génesis de síndrome de distrés respiratorio agudo y de la falla multiorgánica. Finalmente, se presenta un estado de hipercoagulabilidad y endotelopatía. Este último concepto es muy importante, porque nos permite ver el inicio de lo que puede ser una potencial secuela post-COVID, esta alteración vascular se describe de la siguiente manera, de acuerdo con Sánchez et al.²⁵:

La hipoxia causa vasoconstricción que reduce el flujo y aumenta el daño endotelial. Además, promueve la alteración de gen de la proteína de respuesta de crecimiento temprano 1, cambiando el fenotipo del endotelio hacia un estado proinflamatorio y procoagulante. El ambiente proinflamatorio causado por la hipoxia libera el factor tisular (FT) junto a multímeros ultra largos de factor Willebrand, activando a las plaquetas circundantes que junto a los neutrófilos y monocitos circundantes secretan trampas extracelulares de plaquetas, iniciando una cascada de coagulación por la vía FT/FVIIa²⁵.

Para profundizar, en cuanto a los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 logra su objetivo en el organismo, ya se conoce que la puerta principal de entrada es el tracto

respiratorio superior, y durante el transcurso de la enfermedad puede extenderse al tracto respiratorio inferior, lo cual se manifiesta como neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en los casos severos. La tendencia de este virus a afectar inicialmente el tracto respiratorio es la abundante cantidad de receptores de ECA2 en las células epiteliales de la vía aérea y bronquios. Como se ha explicado previamente, el virus reconoce al receptor y se unen mediante las proteínas S y para que el virus pueda ingresar a la célula debe ocurrir el cebado de espigas mediante la proteasa transmembrana de serina 2 asociada con la superficie del huésped (TMPRSS2), así como por las catepsinas B y L²⁶.

La TMPRSS2 se encarga de dividir la proteína S del virus, así obteniendo dos subunidades de ésta: S1 y S2; la primera se adhiere al receptor ECA2, mientras que la segunda subunidad permite la unión de las membranas viral y celular, induciendo el ingreso del virus al citoplasma de la célula mediante endocitosis, donde se da la activación viral de los receptores citoplasmáticos tipo NOD (especialmente el inflamosoma NLRP3 - receptor tipo NOD con dominio de pirina 3-), que es el encargado de inducir la liberación de citoquinas proinflamatorias. Además, paralelamente, los receptores tipo toll (TRL) (receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados al patógeno) también reconocen el ARN viral del SARS-CoV-2, especialmente el TRL 3 activa las cascadas de señalización del interferón (IRF) y del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB), lo cual produce a su vez interferón tipo I (IFN) y citoquinas proinflamatorias²⁶.

Esta gran respuesta inflamatoria con el reclutamiento de linfocitos y leucocitos en el sitio de infección provoca que la expresión de ECA2 en la superficie celular disminuya y se eleven los niveles de angiotensina 2, producto del incremento del número de receptores de angiotensina 1 (ATR-1), lo cual provoca aumento de la permeabilidad vascular y daño tisular principalmente a nivel pulmonar. Todo este proceso genera un desequilibrio del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) que se manifiesta por un efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio. La replicación viral junto con una respuesta inmune excesiva es quienes determinan la severidad de la enfermedad por COVID-19, evolución que va desde la tormenta de citoquinas proinflamatorias, inmunosupresión, seguido del síndrome de respuesta inflamatoria severa (SIRS), sepsis, falla multiorgánica e incluso la muerte²⁶.

Posteriormente, cuando ya el virus logró ingresar a la célula, los péptidos virales son presentados por células presentadoras de antígenos (especialmente macrófagos) a través de un complejo de histocompatibilidad tipo I (MHC) a las células T CD8 citotóxicas, que se activan, inician la división, la expansión clonal y se desarrollan células T efectoras específicas del virus. Mediante diversos mecanismos, los linfocitos provocan la lisis de las células tisulares infectadas por el virus, de forma descontrolada los linfocitos T empiezan a producir y liberar citoquinas amplificando así la respuesta inmune lo cual puede hacer evidente el decremento de los niveles de linfocitos T CD8+ y NK (Natural killer). Entonces, la linfopenia se exagera a medida que progresa la infección por COVID-19, y mientras mayor sea la exposición al virus, menor será su eliminación del organismo, precisamente por la ineficiente inmunidad de células T y B²⁶.

El SIRS que se desencadena, activa el sistema complemento y también la formación de trombos en vasos sanguíneos, por la activación plaquetaria; todo esto afecta la microcirculación produciendo hipoxia tisular con la consecuente necrosis de células endoteliales. Con respecto a la injuria pulmonar asociada con la gran infiltración de neutrófilos y macrófagos del tejido pulmonar, se ha planteado que la activación de estas células actúa como catalizador de tormenta de citoquinas lo cual sirve para determinar la exacerbación por COVID-19, como un predictor de hipercitoquinemia (producto de la tormenta de citoquinas) y SIRS presente en estos pacientes. En la figura 15 se enlistan las principales citoquinas y mediadores proinflamatorios liberados de forma descontrolada por este fenómeno²⁶.

Figura 15. Citoquinas y mediadores proinflamatorios liberados por la tormenta de citoquinas.

Clasificación	Citoquinas y mediadores
Interleuquina (IL)	IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-15, IL-17 e IL-33
Factores de crecimiento	Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) factor de crecimiento fibroblástico (FCF) factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) amfregulina y neuregulina 1
Ligando de la superfamilia del FNT (TNFSF)	TNFSF-10
Inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP)	TIMP-1
Quimiocinas	Ligando de quimiocina CXC (CXCL)-1, CXC-2, CXC-3, CXC-5, CXC-5, CXC-8, CXC-10 ligando de quimiocina CC(CCL)-5, CCL-8, CCL-20, CCL-24, CCL-3L1, CCL-3L3, CCL-4L4 ligando de quimiocina CXC (CXCL)-1, CXCL-2, CXCL-11 proteína inducible de IFN- γ 10 (IP-10) proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) monoquina inducida por IFN- γ (MIG) proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 α) y beta (MIP-1 β)

Fuente: Imagen tomada de la referencia ²⁶.

Ahora bien, el COVID-19 no solo ataca el tracto respiratorio como se ha mencionado antes, también afecta otros tejidos del cuerpo, según Rincón et al.²⁶:

El SARS-CoV-2 no solamente tiene tropismo por el tracto respiratorio, sino también por otros órganos del cuerpo, incluyendo el tejido renal, miocárdico, neurológico, faríngeo, gastrointestinal, endocrino y dermatológico, hasta un punto en donde numerosas células de estos tejidos y sistemas no solo expresan receptores de ECA2, sino también TMPRSS2, incluyendo las células caliciformes nasales,

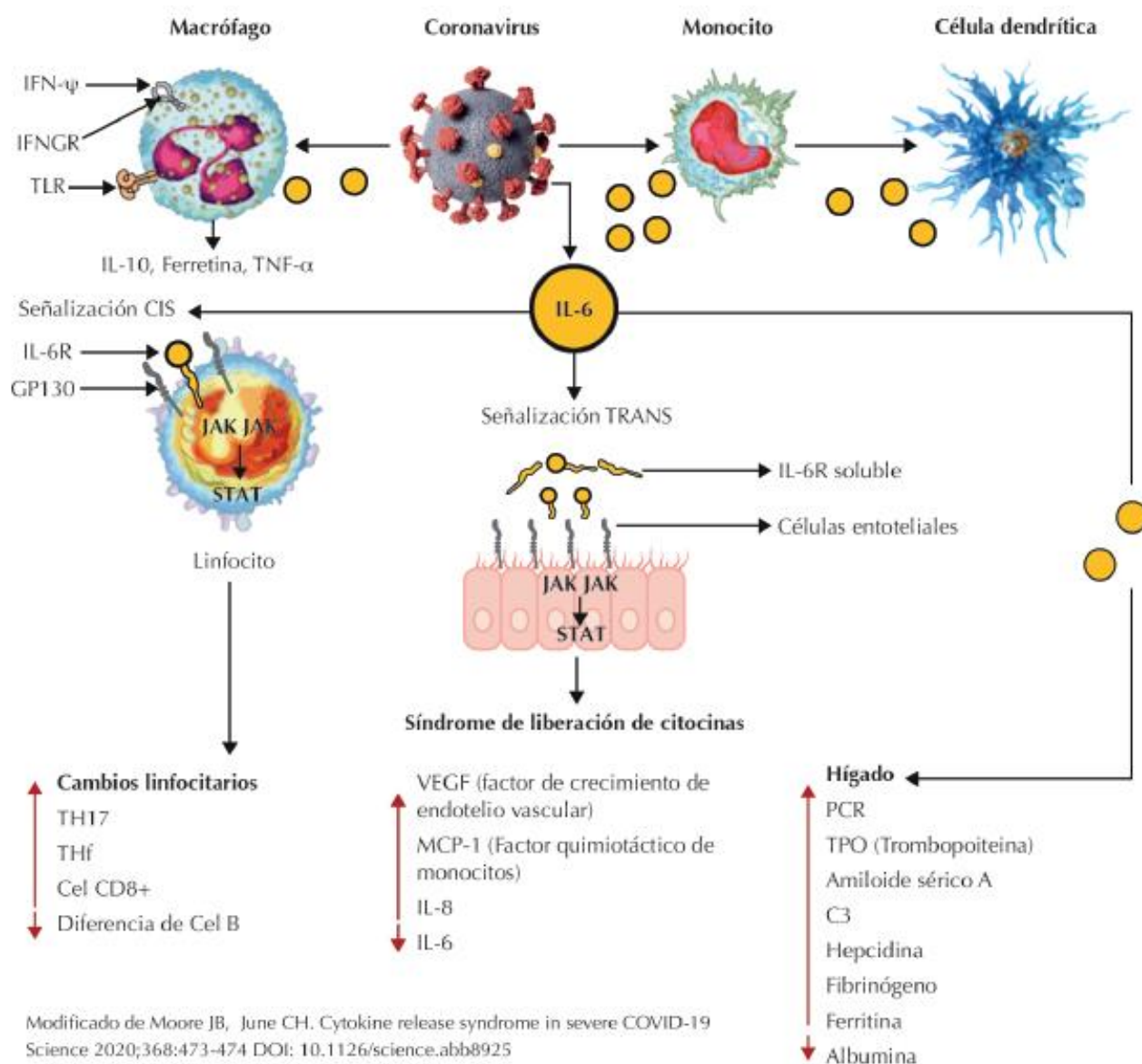
colangiocitos, colonocitos, queratinocitos esofágicos, células epiteliales gastrointestinales, células beta del páncreas, podocitos y células de los túbulos proximales renales²⁶.

Asimismo, de acuerdo con López et al.²³, esta respuesta en cascada se puede diferir en el siguiente orden:

- Respuesta primaria a la infección por SARS-CoV-2
- Respuesta adaptativa a la infección por SARS-CoV-2

Los pacientes gravemente enfermos que requieren ser ingresados a UCI tienen esta respuesta desregulada, con una cantidad elevada de interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor de necrosis tumoral (TNF), entre otros. Esta elevación sostenida de IL-6 y de IL-1, además de la proteína C reactiva (PCR) muy elevada e hiperferritinemia son decisivos para el diagnóstico del Síndrome de activación macrófagica con linfocitosis hemofagocítica (siglas en inglés de *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) “SAM/HLH” que sucede en esta infección. La IL-6 puede generar este proceso por dos vías de señalización conocidas como Cis y Trans, en la primera vía la IL-6 se une a su receptor en membrana, el gp130. La activación de la señalización cis produce efectos múltiples en el sistema inmunitario adquirido (células B y T) y en el sistema inmunitario innato (neutrófilos, macrófagos y células natural Killer), que pueden contribuir a la tormenta de citocinas. Por otra parte, en la señalización trans, las altas concentraciones circulantes de IL-6 se unen a la forma soluble de IL-6R (sIL-6R). La señalización resultante actúa junto con JAK-STAT3 y se activa en células que no tienen el receptor ligado a la membrana (mIL6R), como en las células endoteliales lo cual provoca una tormenta de citocinas sistémica. En la figura 16 se ilustra este fenómeno²³.

Figura 16. Vías de activación del síndrome de liberación de citocinas.



Fuente: Imagen tomada de la referencia²³.

El organismo puede experimentar daño a nivel de un solo órgano (pulmones), o bien un daño multiorgánico, lo cual claramente involucra una evolución desfavorable en los pacientes. En la tabla 8, se menciona el mecanismo fisiopatológico por el cual se desencadena la afectación en cada sistema²³.

Tabla 8. Mecanismos fisiopatológicos que llevan al fallo multiorgánico.

Sistema/órgano involucrado	Mecanismo fisiopatológico
Respiratorio	Se ven afectados los neumocitos alveolares tipo II, que intervienen en los receptores ECA2 en los neumocitos, de los cuales se produce una respuesta inflamatoria desregulada. Se caracteriza por edema e infiltración celular que lleva a daño en el parénquima pulmonar pudiendo llegar hasta necrosis, lo cual limita la eficiencia en el intercambio de gases en el pulmón y se manifiesta como disnea y desaturación. Este órgano adquiere mayor vulnerabilidad a las infecciones secundarias.
Tubo digestivo	En las células epiteliales superiores y estratificadas del estómago, así como enterocitos absorbentes del íleon y colon también hay compromiso celular. En esta ocasión se aumenta la permeabilidad de la pared gastrointestinal ante los patógenos extraños que una vez absorbido producirá síntomas entéricos como diarrea. A nivel hepático, los colangiocitos se pueden ver afectados y por laboratorio detectarse la elevación de la gamma glutamil transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA), en pacientes que tienen patologías hepáticas de base se les deben realizar constantemente mediciones control.

Sistema/órgano involucrado	Mecanismo fisiopatológico
Sistema cardiovascular	Se pueden detectar desde cambios mínimos hasta infiltración inflamatoria intersticial y necrosis miocítica. La liberación intensa de citoquinas provocada por el SARS-Cov-2 deprime la función miocárdica por la activación de la vía esfingomielinasa neural y de manera subaguda a través de una señalización betaadrenérgica mediada por óxido nítrico. Se puede presentar la trombosis venosa profunda (TVP), así como casos de coagulación intravascular diseminada, y entre los más letales la trombosis de arterias coronarias, necrosis focal del miocardio y disfunción cardiaca severa.
Nefropatía por SARS-CoV -2	El daño a nivel renal se caracteriza por proteinuria, hematuria e incremento de los productos nitrogenados y creatinina lo cual es considerado como un factor de riesgo en la mortalidad. En este caso, la lesión renal aguda se produce por la sobreproducción de citocinas, rabdomiólisis, sepsis y el daño directo del virus a las células de los túbulos renales, así también como algunos medicamentos utilizados para el manejo de COVID-19 pueden ser nefrotóxicos.
Afectación neurológica	El coronavirus es capaz de infectar a los macrófagos, astrogía y microglía; las células gliales son capaces de secretar factores proinflamatorios, esto explica la

Sistema/órgano involucrado	Mecanismo fisiopatológico
	hipoxia, edema celular, isquemia y vasodilatación en la circulación cerebral.
Afectación del grupo hemo de la Hemoglobina	Algunas proteínas del virus podrían unirse a la porfirina y podrían coordinar el ataque del HEM en la cadena 1-beta de la hemoglobina para disociar el hierro para formar la porfirina. Este ataque causa disminución de la hemoglobina, produciendo síntomas de dificultad respiratoria.

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia²³.

2.6.4. Diagnóstico de COVID-19.

El diagnóstico de COVID-19 incluye distintos métodos imagenológicos, técnicas de laboratorio, así como la detección clínica de casos sospechosos como parte de un diagnóstico provisional. Estos métodos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 9. Métodos diagnósticos de COVID-19.

Método utilizado	Descripción
Detección clínica	Atendiendo al contexto epidemiológico, puede clasificarse en tres tipos de casos: sospechoso, probable y confirmado.
RT-PCR	Prueba diagnóstica principal con una sensibilidad de 30 a 60 %. Utiliza muestras recolectadas a partir de hisopados nasales o faríngeos, lavados bronquiales alveolares o hisopados rectales.

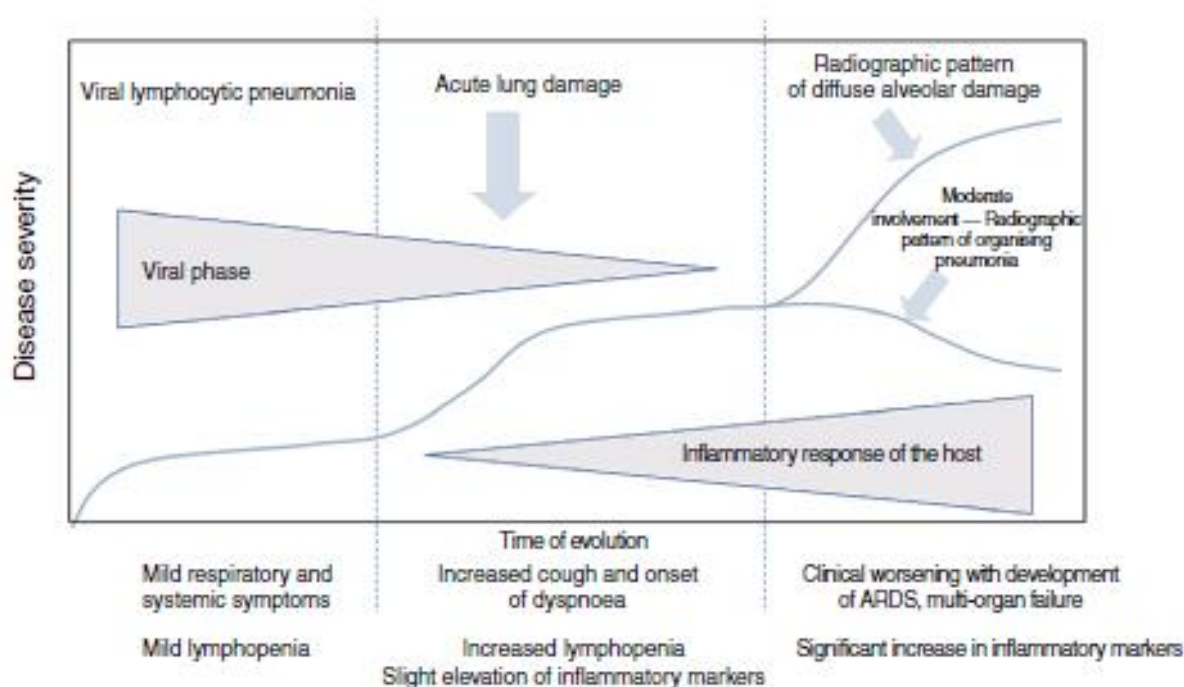
Método utilizado	Descripción
Tomografía computarizada (TAC) de tórax	Técnica de imagen con mayor eficacia para valorar a un paciente con la COVID-19. Tiene sensibilidad de 90 % y especificidad del 96 % al ser comparadas con otras de pacientes con neumonía de etiología diferente.

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia²⁵.

Hay casos de infección asintomática, estos pacientes no sufren alteraciones homeostáticas, debido a las alteraciones en el mecanismo de entrada celular, principalmente en la capacidad de enlace al receptor ECA2 y su número disminuido en la membrana celular. Lo que resulta más claro en población pediátrica, donde los receptores ECA2 no tienen la madurez necesaria para un funcionamiento eficaz y también así en los adultos mayores donde estos receptores están disminuidos, por lo que ocurre algo similar. El principal problema de este tipo de pacientes es que al no tener ningún signo de alarma de ser portador del virus del COVID-19, son potenciales transmisores del virus²⁵.

Dentro del diagnóstico, es importante tomar en cuenta los estudios de imagen que nos permiten tener una orientación de la zona afectada y su extensión, además de dar indicios sobre el pronóstico. El curso radiológico de los pacientes con COVID-19 se puede dividir en tres grados de afectación, como se ilustra en la figura 17:

Figura 17. Curso clínico de pacientes con COVID-19.



Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia²⁸.

Inicialmente, una radiografía de tórax a menudo no muestra anomalías, lo cual puede deberse a que la extensión de la afectación es meramente limitada; en este escenario los hallazgos pueden ser demasiado sutiles para ser detectados. Sin embargo, hay ocasiones en que la misma puede ser positiva, es decir, ilustra alteraciones dentro de la cual la más frecuente consiste en opacidades en “vidrio esmerilado” con una distribución periférica y predominantemente en campos inferiores²⁸.

Por otra parte, la tomografía computarizada que se realizan al inicio de la enfermedad también indica ser normales, pero de forma temprana aproximadamente una semana de evolución puede primeramente predominar el hallazgo de “vidrio esmerilado” que generalmente es bilateral. Este patrón de “vidrio esmerilado” muestran generalmente márgenes mal definidos y representan probablemente exudados inflamatorios en el contexto de una neumonía linfocítica viral, esto ha sido demostrado en autopsias realizadas en los primeros cinco días de la enfermedad²⁸.

Esta afectación irá avanzando poco a poco, extendiéndose, en su mayoría, de forma periférica y subpleural con mayor afectación en la región posterior de los lóbulos inferiores; alcanzando el pico de afección pulmonar en los tres primeros días y va disminuyendo progresivamente con resolución casi completa a los quince días de iniciado el cuadro. A continuación, se presenta una tabla con los hallazgos radiológicos secuencialmente ordenados²⁸.

Tabla 10. Hallazgos radiológicos de gravedad del COVID-19.

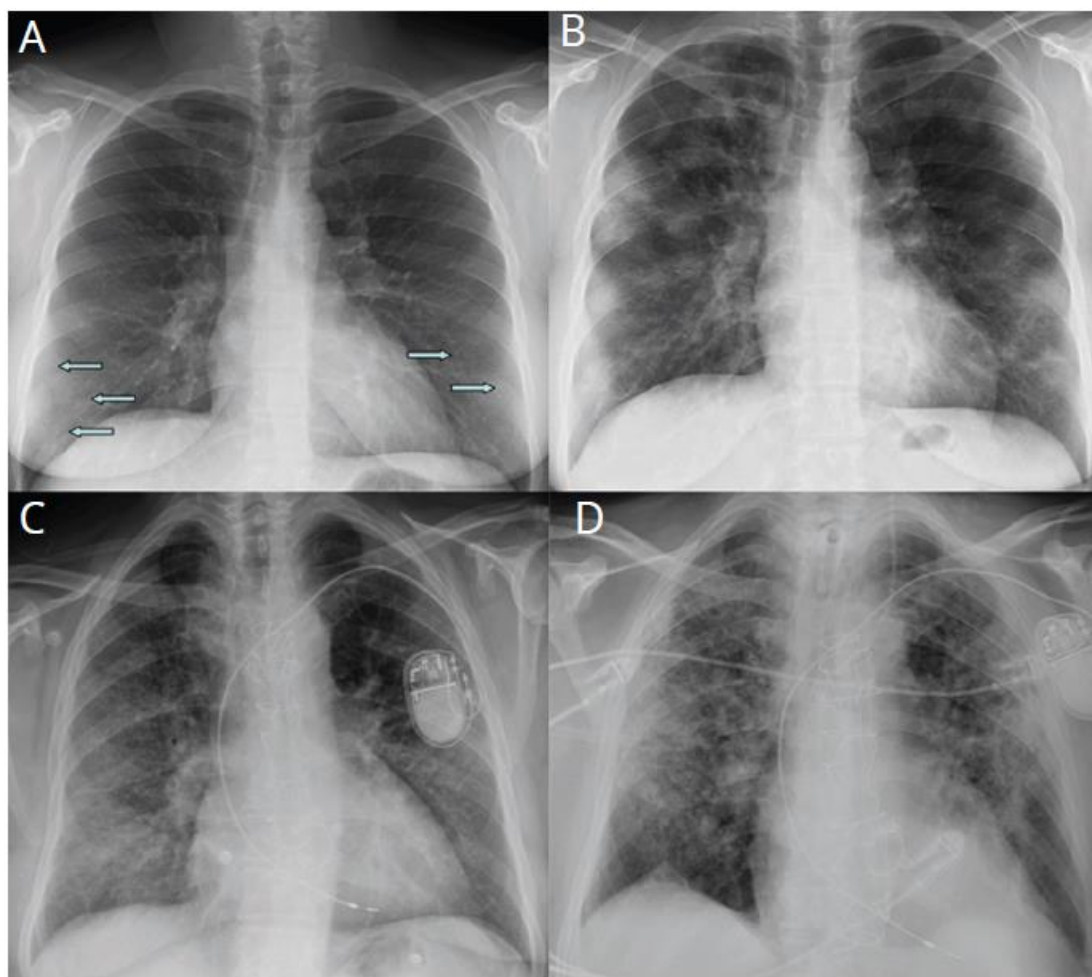
Enfermedad	Radiografía simple de tórax	Tomografía computarizada tórax
Leve	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Opacidades periféricas en vidrio esmerilado (predominantemente inferior) 	<ul style="list-style-type: none"> • Opacidades en patrón de vidrio esmerilado: márgenes mal definidos bilaterales y periféricos generalmente, de predominio posterior e inferior
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Consolidaciones parcheadas periféricas, predominantemente inferiores • Puede extenderse hacia campos medios y superiores 	<p><u>Primera y segunda semana</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opacidades en vidrio esmerilado • Consolidaciones con márgenes lineales (de aspecto geográfico) • Patrón de distribución perilobulillar • Patrón de adoquines <p><u>Tercera semana</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se presenta la resolución gradual de consolidaciones que

Enfermedad	Radiografía simple de tórax	Tomografía computarizada tórax
		<p>progresan a opacidades en vidrio esmerilado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estas opacidades pueden desarrollar bordes retráctiles • Hay desplazamiento de fisuras • Dilatación y distorsión de la luz bronquial • Opacidades subpleurales lineales • Patrón reticular <ul style="list-style-type: none"> ○ Halo invertido ○ signo de atolón ○ Dilataciones vasculares ○ Desarrollo de neumatoceles ○ Engrosamiento pleural
Severa	<ul style="list-style-type: none"> • Opacidades pulmonares distribuidos de forma difusa • Puede haber opacificación completa bilateral 	

Fuente Elaboración propia a partir de la referencia²⁸.

En la siguiente figura 18 se ilustran estos patrones en la radiografía de tórax de dos pacientes distintos que progresaron de forma similar.

Figura 18. Radiografía de tórax: progresión en pacientes con COVID-19.

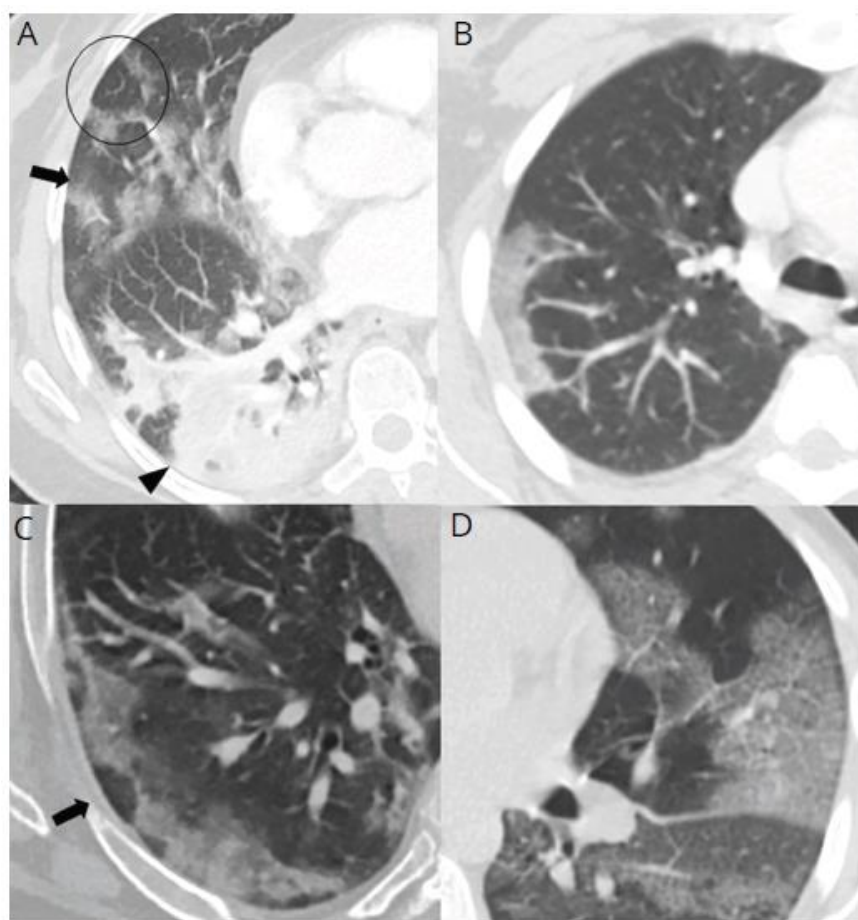


Fuente: Imagen tomada de la referencia²⁸.

En la figura previa se divide en cuadros por orden de letras. Las primeras dos superiores (A y B) son del mismo paciente con COVID-19 de enfermedad moderada, el cual en la imagen A presenta la radiografía inicial, donde hay sutiles opacidades periféricas en vidrio esmerilado, principalmente en los campos pulmonares inferiores (donde se marca con las flechas); mientras que la B es una radiografía a los 12 días en la que se muestran

consolidaciones multifocales de predominio periférico. Por otra parte, las imágenes inferiores (C y D) son de otro paciente COVID-19 positivo, la C es la radiografía inicial y la D fue realizada a los 20 días, en este caso siguiendo el mismo patrón de vidrio esmerilado que inicialmente se muestra en la base y región periférica de campos medio y superior que progresa a un patrón alveolo intersticial con predominio en la región periférica de los campos medio y superior²⁸.

Figura 19. Tomografía computarizada de Tórax: Hallazgos comunes en primeras dos semanas de COVID-19.

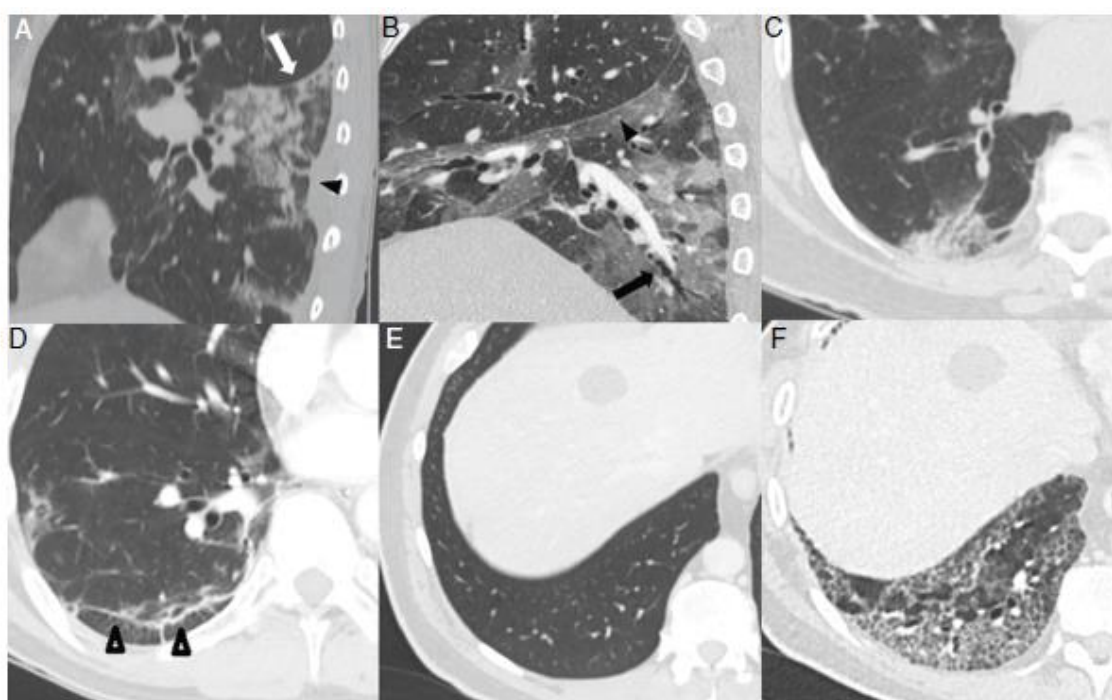


Fuente: Imagen tomada de la referencia²⁸.

En la figura 19 se muestran los cambios tomográficos antes mencionados que ocurren durante el desarrollo de la enfermedad por COVID-19. En la imagen A, se observa el patrón de vidrio esmerilado (flecha) y consolidación (punta de la flecha), así como opacidades

principalmente posteriores con márgenes lineales con patrón geográfico. En el círculo se observan opacidades perilobulillares. En la imagen B, hay una consolidación periférica de márgenes lineales. En la sección C, lo que se evidencian son opacidades perilobulillares periféricas (flechas) y finalmente, la D en la cual se muestran opacidades en vidrio esmerilado con un patrón reticular superpuesto secundario al engrosamiento de los septos interlobulillares e intralobulillares²⁸.

Figura 20. Tomografía computarizada de Tórax: Hallazgos comunes en tercera y cuarta semanas de COVID-19.



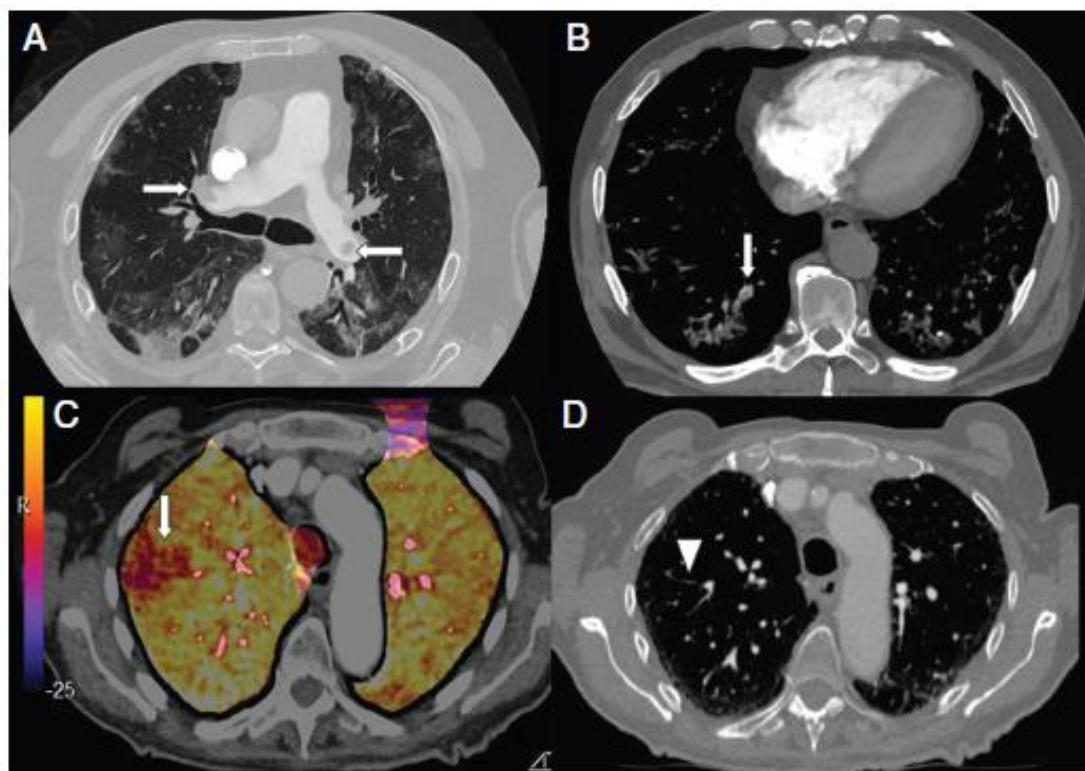
Fuente: Imagen tomada de la referencia²⁸.

En la figura 20 se puede observar la evolución y compromiso del parénquima pulmonar cuando se ve afectado por el COVID-19. Como podemos observar en la imagen A, hay una consolidación con distorsión arquitectónica debido a la retracción de la fisura (flecha blanca) y de la pleura adyacente (punta de la flecha negra). En la imagen B, se identifican opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones asociadas a bronquiectasias (flecha), además, el engrosamiento pleural de la fisura oblicua (punta de flecha). En la imagen C, se observa una consolidación subpleural asociado con dilataciones bronquiales. En la imagen D,

encontramos la línea subpleural paralela a la pleura, asociada con distorsión arquitectónica (puntas de flecha). Y, por último, la imagen E pertenece a un paciente previamente sano que desarrolló un extenso patrón reticular secundario al engrosamiento de los tabiques intralobulillares con dilatación bronquial asociada, como se visualiza en la imagen F²⁸.

A manera de ejemplo, se presentan en la figura 21, las imágenes de algunos pacientes con COVID-19 que desarrollaron complicaciones trombóticas a nivel pulmonar.

Figura 21. Tomografías computarizadas de Tórax, casos de TEP.



Fuente: Imagen tomada de la referencia²⁸.

En la figura 21, la imagen A muestra la tomografía computarizada de un hombre de 73 años con embolismo pulmonar central bilateral (flechas). En la imagen B, un hombre de 77 años con COVID-19 trombosis vascular manifiesta por embolismo pulmonar segmentario junto con consolidación en el lóbulo inferior derecho (flecha). Por su parte, C y D representa el caso de una paciente de 89 años COVID-19+ y elevación del dímero D, se presenta un angiograma por TC con mapeo con Yodo, que mostró un defecto de perfusión periférica

(flecha) correlacionado a sutil defecto de llenado segmentario y subsegmentario del lóbulo superior derecho (punta de flecha)²⁸.

2.6.5. Tratamiento de COVID-19.

En la tabla 11 se resume el manejo terapéutico, de acuerdo con los síndromes clínicos establecidos anteriormente según cada paciente:

Tabla 11. Manejo terapéutico de acuerdo con los síndromes clínicos de COVID-19

Clasificación	Manejo terapéutico
Infección no complicada	Aislamiento domiciliario con manejo ambulatorio para prevenir la transmisión monitorizar el deterioro clínico para una próxima hospitalización. El tratamiento es de apoyo, con hidratación, antipiréticos y analgésicos según el paciente requiera por sus síntomas.
Neumonía leve	Clasificación del paciente según los criterios e ingresado a hospitalización con un tratamiento de acuerdo con la gravedad. Puede requerir Hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir y heparina de bajo peso molecular, esto tomando en cuenta todas las indicaciones farmacológicas y un adecuado monitoreo al paciente.
Neumonía severa	Este paciente requiere estar hospitalizado en UCI, donde se dará un monitoreo continuo de 24 horas. Se realiza un electrocardiograma a las 48 horas si recibe Hidroxicloroquina/ azitromicina, controlar LDH, troponinas,

Clasificación	Manejo terapéutico
	transaminasas, radiografía de tórax portátil o ultrasonido pulmonar. Además, en este paciente se aplicará: interferón beta 1B, Tocilizumab, oxigenación pasiva e hidratación.
Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)	Es una de las etapas más graves de la COVID-19. El paciente tiende a estar hospitalizado, en la mayoría de los casos y necesitará cánulas de O ₂ de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva, intubación si requiere, remdesivir, tocilizumab, ivermectina, infusión de plasma convaleciente y corticoesteroides en casos de choque séptico o broncoespasmos.
Sepsis	Paciente hospitalizado en UCI, se requiere: <ul style="list-style-type: none"> • Estabilizar la respiración • Establecer un acceso venoso para reducir el tromboembolismo venoso • Realizar estudios en el paciente para ayudar a guiar la terapia empírica y pruebas adicionales que requerirá.
Choque séptico	<ul style="list-style-type: none"> • Vasopresores • Oxigenación y ventilación • Gestión de fluidos

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia²².

Es importante reconocer que la enfermedad infecciosa COVID-19 puede reducir su porcentaje de mortalidad con un manejo preventivo adecuado desde sus primeras etapas. Actualmente, el esquema terapéutico no es específico y sigue en desarrollo, por lo que es necesario seguir investigando acerca del virus y cómo combatirlo para salvar muchas vidas y prevenir secuelas en la salud²².

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

3.1 Enfoque

El enfoque de esta investigación es de tipo revisión bibliográfica. Este tipo de investigación implica una búsqueda y evaluación de la bibliografía disponible y de las investigaciones previas sobre el tema que se ha seleccionado, o bien un área como tal de la temática elegida, mediante la cual se expone el estado actual de dicho tema²⁸.

3.2 Diseño

El desarrollo de este estudio pretende abordar el tema a partir de una revisión de fuentes bibliográficas científicas. Esta investigación se basa en la evidencia existente sobre el desarrollo de TEP en pacientes que manifestaron la infección por el virus SARS-CoV-2, así como su relación a la presencia o ausencia de factores de riesgo y/o comorbilidades para la selección del manejo terapéutico más adecuado y beneficioso para la condición clínica del paciente.

3.3 Fuentes de información

Para el desarrollo de esta investigación, se han seleccionado artículos científicos y fuentes de información científicas basadas en estudios sobre la evolución clínica del COVID-19 y su progreso a generar complicaciones.

3.4 Criterios de búsqueda

En la tabla 12 se observan los criterios de búsqueda utilizados, así como motores de búsqueda, período de estudio e idioma, según cada objetivo del estudio.

Tabla 12. Criterios de búsqueda utilizados según objetivos.

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Señalar las características fisiopatológicas involucradas en los pacientes que desarrollan tromboembolismo pulmonar post-COVID-19 descritas en la literatura.	1. Efecto procoagulante del SARS-CoV-2. 2. Tromboembolismo pulmonar: Desarrollo clínico	Google Académico Scielo PubMed Elsevier	2017-2022	Inglés/español
Identificar la relación existente entre factores de riesgo o comorbilidades con la manifestación de secuelas posteriores al COVID-19.	1. Factores de riesgo para salud y relación a COVID-19 2. Métodos diagnósticos de TEP, en pacientes COVID-19.	Google Académico Scielo PubMed Elsevier	2017-2022	Inglés/español
Evidenciar las formas de tratamiento descritas en pacientes con tromboembolismo pulmonar relacionado con el COVID-19.	1. Tratamiento de elección para el manejo de COVID-19 2. Secuelas por COVID-19.	Google Académico Scielo PubMed Elsevier	2017-2022	Inglés/español
Determinar las medidas de rehabilitación implementadas en centros de salud para los pacientes que desarrollaron tromboembolismo pulmonar posterior al COVID-19.	1. Rehabilitación respiratoria y funcional para pacientes con COVID-19	Google Académico Scielo PubMed Elsevier	2017-2022	Inglés/español

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.4.1. Criterios de exclusión e inclusión.

En la tabla 13 se mencionan los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de los artículos.

Tabla 13. Criterios de exclusión e inclusión para la selección de artículos.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos publicados entre el año 2017 y el 2022	Artículos sobre TEP secundario a otras causas fisiopatológicas.
Artículos publicados en los idiomas español e inglés.	Artículos sobre manifestaciones gastrointestinales, neurológicas y/o cutáneas del COVID-19.
Artículos que contengan las palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Pandemia, fisiopatología de COVID-19, secuelas de COVID-19, tratamiento para COVID-19, Tromboembolismo pulmonar, tratamiento para Tromboembolismo pulmonar, pathophysiology of COVID-19, sequelae of COVID-19, treatment for COVID-19, Pulmonary embolism, treatment for Pulmonary embolism.	Artículos sobre pacientes que tuvieron COVID-19 que fueron asintomáticos o que no desarrollaron ninguna complicación en la salud.
Artículos que hacen referencia a pacientes con secuelas pulmonares por COVID-19.	
Artículos sobre las opciones de rehabilitación de pacientes que desarrollaron Tromboembolismo pulmonar secundario a COVID-19.	
Artículos que incluyen pacientes adultos, cuya edad está por encima de 18 años.	

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.5 Clasificación según niveles de evidencia

Los artículos utilizados para esta investigación se clasifican, según la jerarquización de Sackett para niveles de evidencia. Manterola et al.²⁹ mencionan lo siguiente: “Esta sistematización propuesta por el epidemiólogo David L. Sackett, jerarquiza la evidencia en niveles que van de 1 a 5; siendo el nivel 1 la “mejor evidencia” y el nivel 5 la “peor, la más mala o la menos buena”²⁹. En el anexo 1 se presentan en lista los artículos organizados según niveles de evidencia. Entre la información recolectada, hay 20 artículos de índole científico, todos relacionados con el SARS-CoV-2, TEP y su relación con factores de riesgo y/o comorbilidades de base del paciente. En el anexo 1 se detallan los artículos que fueron revisados para dar cuerpo y forma a esta investigación; dentro de los parámetros que se suministran en el anexo 1 se incluye: el título, el autor, la revista y el año en el que fue publicado.

Tabla 14. Nivel de evidencia de los artículos incluidos.

Clasificación del artículo	Nivel de evidencia	Artículos incluidos
Revisiones sistemáticas o metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados	Ia	4
Ensayo clínico controlado aleatorizado	Ib	0
Revisión sistemática de estudios de cohorte con homogeneidad	IIa	1
Estudio de cohorte o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad	IIb	5
Estudios descriptivos no experimentales bien diseñados: comparativos, observacionales,	III	2

Clasificación del artículo	Nivel de evidencia	Artículos incluidos
transversales, casos y controles		
Estudios de serie de casos, cohorte de baja calidad y estudios de casos y controles	IV	0
Documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas	V	8
Total de artículos		20

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.6 Procedimiento de recolección y análisis de datos

Se realiza una búsqueda de artículos científicos con fuentes bibliográficas dentro del periodo 2017-2022, donde se analizan los estudios de los diferentes tipos que sustentan esta investigación. Se incluyen artículos científicos sobre TEP, la enfermedad por COVID-19 y los factores de riesgo que pueden predisponer la afección concomitante de estas patologías en la salud. Además, se extiende la búsqueda para cumplir con el objetivo de describir el mejor manejo farmacológico y de rehabilitación para pacientes en estado médico delicado de TEP como secuela de COVID-19.

3.7 Instrumentos y técnicas

Para realizar esta investigación, se hace uso de internet, por medio del cual se accede a buscadores de artículos científicos que permiten filtrar los temas a investigar y delimitar la información de búsqueda. Además, se contacta con centros de investigación para obtener datos actualizados del tema a abordar.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

A continuación, se desarrolla el análisis de los resultados obtenidos de acuerdo con cada objetivo propuesto:

4.1 Señalar las características fisiopatológicas involucradas en los pacientes que desarrollan tromboembolismo pulmonar post-COVID-19 descritas en la literatura.

El COVID-19 es una entidad que está aún en estudio, cada día se encuentran nuevos datos que lo caracterizan mucho más, y permiten describirlo en la literatura, lo que nos permite comprender su comportamiento clínico y lo más relevante en este caso son las complicaciones asociadas.

Hernández³⁰ hace referencia a la fisiopatología del TEP secundario al COVID-19; revisión en la cual describe que, como un todo, el COVID-19 no solo afecta los pulmones -como se describía inicialmente-, sino que hay un componente trombótico que, al activarse, desencadena la respuesta embólica. Los pacientes con COVID-19 desarrollan el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en el 20 al 67 % de los casos, esta genera una lesión pulmonar que se caracteriza por inflamación, aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y pérdida del tejido pulmonar como tal. Esto permite el inicio de enfermedad trombótica, tanto microvascular como macrovascular que incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis arterial pulmonar primaria, y estos, a su vez, aumentan la morbimortalidad. La coagulopatía se debe a una intensa respuesta inflamatoria, que se asocia con hipercoagulabilidad, activación plaquetaria y disfunción del endotelio; esta respuesta trombótica se da inicialmente en pulmón y secundariamente de forma sistémica.

Según Hernández³⁰, el SARS-CoV-2 utiliza los receptores ubicados en la ECA2 ubicada en neumocitos para infectar el pulmón, así como también en el endotelio se produce daño tisular que libera citocinas (IL1, IL2, IL6), factor de necrosis tumoral y activación de la cascada de coagulación. La ECA2 disminuye por consumo del propio virus, lo cual hace que se aumente la concentración plasmática de angiotensina 2, que, a su vez, produce vasoconstricción, activación plaquetaria y la liberación de citocinas. Varios estudios sugieren que la infección por SARS-CoV-2 predispone al paciente a desarrollar eventos trombóticos de localización venosa, siendo el más frecuente el TEP que se presenta entre los 9 y 12 días de inicio de síntomas. Sin embargo, no hay evidencia de que se desarrolle embolia pulmonar relacionado con el mayor tiempo de intubación en pacientes críticos con COVID-19.

Benalcázar et al.³¹ coinciden con el autor previo en que todo inicia con el impacto sobre los receptores de la ECA2 en los neumocitos tipo II, miocitos cardiacos, células endoteliales, células del sistema nervioso central, células renales o intestinales causan una respuesta inflamatoria con la consecuente activación del efecto trombotico. Por ello, se establece que, como medida protectora para el paciente, se debe tomar en cuenta los siguientes parámetros: 1) Características específicas de cada paciente, 2) Medición previa de la anticoagulación y agregación del paciente, y 3) Los medicamentos que tomará en la casa para tratar el COVID, en caso del desarrollo de una eventual interacción medicamentosa. Inicialmente, en un paciente estable, con signos o síntomas clínicos de TVP, debe aplicarse la escala de Wells y, posterior a esto, la puntuación obtenida indica una ecografía Doppler, o bien un Angio-TAC, de ser necesario y también reconocer en cuáles pacientes se debe iniciar la anticoagulación profiláctica.

Al-Ani et al.³¹ realizaron una revisión bibliográfica en el año 2020, donde se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA), estudios de cohortes observacionales (prospectivos o retrospectivos), estudios de casos y controles o series de casos que incluyeron participantes adultos con infección por COVID-19 hospitalizados, para indagar sobre el riesgo de trombosis asociado con la infección por este agente, de la cual destaca que hay mayor frecuencia de este evento en pacientes gravemente enfermos, particularmente aquellos ingresados en unidades de cuidados intensivos. Además, destaca que este riesgo se mantiene elevado, a pesar del uso de profilaxis anticoagulante, y que, por lo general, estos pacientes con COVID-19 gravemente enfermos constantemente presentan un aumento de biomarcadores como el dímero D.

Sumado a esto, Al-Ani et al.³² han seleccionado al dímero D, tiempo de protrombina, recuento de plaquetas y anticuerpos antifosfolípidos como principales marcadores para definir este riesgo. Dentro de los principales procesos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de la complicación trombotica, mencionan la coagulación intravascular diseminada (CID) y la microangiopatía trombotica y, posteriormente, la manifestación de la enfermedad tromboembólica venosa.

En España, durante el año 2020, García et al.³³ realizan un estudio retrospectivo utilizando el archivo radiológico y las historias clínicas electrónicas de un hospital universitario en la

comunidad de Madrid; en el cual describió que los estudios fueron realizados con tomografía computarizada (TC) mediante protocolos estándar, siendo todos realizados por radiólogos expertos en búsqueda de la presencia de defectos de llenado intraluminal de las arterias pulmonares proximales o distales. De los 1292 pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 en ese momento, 74 de estos pacientes (equivale al 5,7 %) fueron también diagnosticados con TEP. Los autores recalcan que se observó un retraso entre el diagnóstico de COVID-19 y la sospecha de TEP, lo cual, posteriormente, genera un empeoramiento en la condición clínica del paciente y nos debe poner alertas para identificar esta condición desde el ingreso del paciente.

Stoneham et al.³⁴ concuerdan con García et al.³³ en la idea de que pacientes con infección grave por COVID-19 tienen alto riesgo de desarrollar eventos trombóticos o coagulopatías posiblemente mediados por la inflamación excesiva desencadenada en respuesta al virus. Además, Stoneham et al.³⁴ agrega que la anticoagulación en el momento oportuno puede reducir la mortalidad por enfermedad.

Middeldorp et al.³⁵ realizaron un estudio de cohorte de un centro de 198 pacientes hospitalizados con COVID-19, de los cuales 75 pacientes de estos (38 %) ingresaron en la unidad de cuidados intensivos. Este estudio se realizó en una media de 7 días, donde se confirmaron 173 pacientes con una PCR positiva por COVID-19; de esta población, 39 pacientes fueron diagnosticados con TEP y, a su vez, 25 pacientes con TEP eran sintomáticos a pesar de la profilaxis de trombosis de rutina. De este estudio, se concluye que el riesgo observado de TEV en COVID-19 es alto, principalmente en pacientes de la UCI, lo que debería conducir a un alto nivel de sospecha clínica y un umbral bajo para el diagnóstico por imágenes de TVP o TEP.

El autor Pooni³⁶ describe un estudio de casos y controles, en el cual se analiza el comportamiento de un estado de hipercoagulabilidad subyacente en la infección por COVID-19, desde el punto de vista del manejo de este riesgo en la prevención y tratamiento de tromboembolismo venoso. Se tomaron en cuenta 274 pacientes, de los cuales 21 fueron diagnosticados con TEP; se demostró un nivel más elevado de dímero D, marcador con el cual quizá en un futuro se pueda definir un régimen adecuado para la tromboprofilaxis. Además, hace mención de una cierta resistencia ante la tromboprofilaxis con heparina

molecular, ya que había pacientes que tenían manifestaciones clínicas o poca respuesta a esta medida a pesar de mantener una dosis alta.

4.2 Identificar la relación existente entre factores de riesgo o comorbilidades con la manifestación de secuelas posteriores al COVID-19.

Según Serra³⁷, previo a la pandemia por COVID-19, hubo una pandemia que ha cobrado muchas muertes, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), dentro de las cuales la incidencia y prevalencia va cada vez en aumento, a pesar del sinnúmero de medidas instauradas en cada país para evitarlas. Además, afirma que hay un incremento de casos graves y críticos de la enfermedad en pacientes mayores de 60 años y, sobre todo, en aquellos con ECNT, así como también se asocia con un aumento en la mortalidad.

Este autor describe que los casos más graves ocurren en pacientes que tienen de base patologías como: hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial, enfermedad hepática, así como aquellas que incluyen la inmunidad como las de origen reumático y neurológicas³⁷.

Específicamente, dentro de las enfermedades cardiovasculares es aún mayor el riesgo debido a que estos pacientes ya sufren de base afectación miocárdica y lesión vascular, así como trastornos de la coagulación con formación de trombos y fenómenos embólicos, lo cual genera muchas manifestaciones, como lo son las arritmias cardíacas, los episodios coronarios agudos, la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los signos obstructivos en angiografías con aumento del dímero D y la troponina³⁷.

Serra³⁷ describe un estudio retrospectivo de 214 pacientes con SARS-CoV-2 en tres hospitales de Wuhan (China) y resalta lo siguiente con respecto a las complicaciones neurológicas:

Los mecanismos del accidente cerebrovascular, según dichos autores, pueden variar y podrían incluir hipercoagulabilidad por enfermedad crítica y cardioembolismo relacionado con el virus. La enfermedad cerebrovascular ha sido descrita en medio de la pandemia por SARS-CoV-2 como parte de las manifestaciones neurológicas no solo en pacientes añosos y con factores de riesgo vascular, sino se destaca en pacientes

entre 30 y 49 años con ictus de grandes vasos que pueden ensombreceer el pronóstico y es de significativa importancia tenerle en cuenta, aunque no tenemos aún el reporte de muchas casuísticas³⁷.

Mojerón et al.³⁸ concuerdan con Serra³⁷ en que las ECNT y el COVID-19 son dos crisis globales que, cuando convergen, amenazan la vida de muchas personas, ya que es cuando se presentan los casos más graves de enfermedad por COVID-19 y describe que, en este caso, la infección viral toma el papel de la “causa necesaria” de la aparición de estas formas graves y las ECNT son parte de un conjunto multifactorial de “causas suficientes” (o condiciones favorecedoras) para que se presenten las complicaciones más graves en la mayoría de las ocasiones, aparte de las complicaciones que ya por sí sola la infección por COVID-19 puede generar. Este autor, además, sostiene que dentro de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la COVID-19 aumenta la mortalidad se debe a la repetida presencia de endotelitis con disfunción endotelial sistémica y, de esta forma, si el paciente ya previamente a la COVID-19 tiene el endotelio de sus vasos sanguíneos dañados por edad avanzada, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemias mayores, así también serán las probabilidades de complicaciones.

Finalmente, Mojerón et al.³⁸ mencionan que las consecuencias del daño endotelial provocado de forma concomitante por las ECNT y la COVID-19 predisponen a la producción de trombosis venosas y arteriales, viscerales y periféricas, por lo que describe a la COVID-19 como una enfermedad vascular con complicaciones trombóticas.

Por otra parte, Schulman³⁹ describe la incidencia de tromboembolismo en pacientes con COVID-19 grave en UCI; además, menciona que ciertamente es difícil saber si el SARS-CoV provocó un aumento de TEP en los pacientes que lo padecían, esto porque inicialmente en la pandemia el personal médico se centraba en el manejo de la insuficiencia respiratoria y que no se empleaban estudios tan específicos para detectar TEP en estos pacientes. Sin embargo, hace mención de dos estudios: XPRESS (*Xigris and Prophylactic Heparin Evaluation in Severe Sepsis*) y el PROTECT (*Prophylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial*), de 1994 pacientes y 3764 pacientes, respectivamente, en condición crítica que recibieron tromboprolifaxis con una respuesta positiva, ya sea ante el TEP o TVP. Y, como tal, en otras revisiones a muchos de estos pacientes inicialmente solo se les realizaba una

tomografía computarizada (TC) de tórax, no utilizando la angiografía pulmonar por TC, con la cual se podría haber evitado el pasar por alto muchos casos de TEP en esta población seleccionada.

Meiler et al.⁴⁰, en su estudio, analiza la clínica, los resultados de laboratorio y las características de las pruebas de imagen de 50 pacientes con PCR positiva de COVID-19. De este concluyó que en 14 de 50 pacientes seleccionados (28 %) se detectó el TEP con solo un TC de tórax entre las semanas. Cabe destacar que la TC de tórax realizada el día 11-20 después del inicio de los síntomas reveló un número significativamente mayor de TEP en comparación con los TC de tórax realizados entre el día 0-10, esto sugiere que los pacientes en este estado de la enfermedad podrían tener un mayor riesgo de TVP a pacientes que se les realizó el estudio antes o después de ese número de días; en cuanto al desarrollo de la hipercoagulabilidad, lleva algo de tiempo como nos respaldan los datos de la literatura que muestran un aumento del dímero D durante el curso de la enfermedad. En este estudio el radiólogo desconocía los datos clínicos, los datos de laboratorio y el estado del paciente y se analizaron los siguientes parámetros en las pruebas de imagen: opacidades en vidrio esmerilado, patrón “*crazy paving*”, consolidaciones, dilatación bronquial, opacificación de los márgenes, afectación de los lóbulos pulmonares afectados, linfadenopatías, TEP y TVP. Este autor, además, afirma que en pacientes por COVID-19 se presenta mayor gravedad por la complicación del TVP, comparado con otras neumonías.

Como parte de la detección de TEP en estos pacientes, Artifoni et al.⁴¹ llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo, en el cual se tomaron en cuenta 71 pacientes, de los cuales la incidencia de tromboembolismo venoso fue del 22,5 %. De ese total de 71 pacientes, 15 presentaron TVP y 7 TEP. Agregando a esto que en 65 de estos pacientes se les midió el nivel de dímero D al ingreso y este fue significativamente mayor en aquellos que posteriormente desarrollaron TEV durante la hospitalización con diferencia de 9 días aproximadamente entre esta medida y la manifestación de este con una segunda medición. Artifoni et al.⁴¹ describen que el dímero D tiene un valor predictivo negativo y otro positivo, donde el primero es de $<1.0 \mu\text{g/ml}$ y fue del 90 % para la tromboembolia venosa y del 98 % para la embolia pulmonar, mientras que el segundo fue del 44 % y del 67 % para niveles de

dímero D $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ y $\geq 3,0$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, en cuanto al desarrollo de tromboembolismo venoso.

4.3 Evidenciar las formas de tratamiento descritas en pacientes con tromboembolismo pulmonar relacionado con el COVID-19.

En lo que respecta al tratamiento para el COVID como tal, se han empleado un sin número de métodos, fármacos y terapias, los cuales, a su vez, buscan evitar el desarrollo de complicaciones o secuelas instauradas en el paciente que en un futuro cercano puedan ser limitantes en la calidad de vida, así como algo que se interponga en el funcionamiento normal en la sociedad de un sobreviviente de este virus.

Justamente por esta razón, desde que se empezó a tener conocimiento de este virus, científicos y estudiosos se han dispuesto a encontrar la mejor explicación fisiopatológica y evolución de este virus en el cuerpo humano para poder combatir de raíz sus mecanismos de acción, que le confieren el hecho de ser una patología tan agresiva y altamente contagiosa hasta llegar el punto de haber generado una pandemia con el conteo de gran cantidad de muertes a nivel mundial.

Díaz et al.⁴² revisaron ampliamente los elementos que conforman parte de un posible manejo farmacológico, dentro de los cuales divide los fármacos en los siguientes grupos:

- Tratamiento antivírico
- Tratamiento antiinflamatorio
- Tratamiento inmunomodulador
- Profilaxis antitrombótica y anticoagulación
- Tratamiento con plasma convaleciente
- Uso de inmunoglobulina intravenosa

A continuación, se presenta en tablas de forma ordenada los fármacos o combinación de fármacos disponibles revisados por Díaz et al.⁴², separados por los grupos mencionados anteriormente, así como sus mecanismos de acción, efectos adversos y beneficios obtenidos de este.

Tabla 15. Tratamiento antivírico contra COVID-19.

Fármacos	Descripción	Mecanismo	Efectos adversos/ contraindicaciones	Estudios
Lopinavir combinado con Ritonavir	Lopinavir es un inhibidor de proteasa empleado en el tratamiento del VIH	Presenta actividad <i>in vitro</i> ante el virus SARS-CoV-2. Combinado con Ritonavir prolonga su vida media.	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Náuseas • Vómitos • Hipertrigliceridemia • Hipercolesterolemia • Pancreatitis • Prolongación del QT 	En el primer ensayo clínico aleatorizado con 199 pacientes, su uso no mostró un impacto beneficioso
Remdesivir	Profármaco perteneciente al grupo de análogos de nucleótidos	Se metaboliza intracelularmente en un análogo de adenosina trifosfato que inhibe a la ARN polimerasa vírica. Tiene amplia acción contra Filovirus (Virus del Ébola), coronavirus, y paramixovirus (Virus sincitial respiratorio)	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Falla renal aguda • Hipotensión arterial 	Según Díaz et al. ⁴² , la mayoría de los estudios con este antiviral indican que no se asoció mejoría clínica ni un impacto beneficioso sobre la mortalidad
Hidroxiclороquina	Es una 4-aminoquinolina antipalúdica que ha demostrado	Múltiples mecanismos: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la entrada vírica 	Debe realizarse ajuste posológico de hipoglucemiantes,	La mayoría de los ensayos clínicos aportan una evidencia

Fármacos	Descripción	Mecanismo	Efectos adversos/ contraindicaciones	Estudios
	<p>tener actividad <i>in vitro</i> contra diversos virus de ARN, como el SARS-CoV-2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la liberación vírica en la célula huésped • Bloqueo de la activación de proteasas endosómicas • Reducción de la infectividad vírica • Modulación inmune <p>Se ha descrito que empleando una dosis segura (aprox 6 a 6,5mg/kg/día) se alcanzan niveles séricos de 1,4 a 1,5 µm, los cuales son suficientes para inhibir la infección por COVID-19</p>	<p>betabloqueadores, digoxina y antipsicóticos ya que potencia su efecto.</p>	<p>inconsistente. Sin embargo, otros aclaran que ha logrado prevenir el desarrollo de neumonía, acelerar la negativización del virus y acorta la duración de la enfermedad</p>
Interferón-beta 1b	<p>Posee actividad antivírica e inmunorreguladora</p>	<p>Presenta actividad <i>in vitro</i> contra SARS-CoV y MERS. Reduce la actividad del citocromo P450.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Escalofríos • Cefalea • Artralgia 	<p>Según estudios descritos, no se debe aprobar su uso en el periodo de mayor inflamación</p>

Fármacos	Descripción	Mecanismo	Efectos adversos/ contraindicaciones	Estudios
			<ul style="list-style-type: none"> • Mialgia • Hipoglucemia • Diarrea • Aumento de transaminasas • Anemia • Trombocitopenia 	<p>por sus efectos proinflamatorios. En ocasiones se ha combinado con lopinavir/ritonavir, mostrando que la combinación negativizó antes la detección vírica mediante proteína reactiva (PCR).</p>

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia⁴².

En cuanto al tratamiento antiinflamatorio, Díaz et al.⁴² expresan que se utilizan los corticoesteroides, en su mayoría se encuentra descrito el uso de metilprednisolona. Este fármaco se correlacionó con una reducción significativa de la mortalidad; sin embargo, tanto la OMS como los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americanos no recomiendan su empleo más allá del entorno de estudio mediante ensayos clínicos, o bien durante el tratamiento específico de pacientes con COVID-19 y shock séptico o condiciones basales que lo requieran. Respecto a la dosis, en China se utilizó metilprednisolona de 40-80mg intravenoso diariamente durante curso de 3-6 días, la dexametasona a dosis de 7-15 mg diarios podría emplearse y tener de ventaja una mayor retención de líquidos, debido a su efecto sobre la actividad mineralocorticoide.

Tabla 16. Tratamiento inmunomodulador en COVID-19.

Fármacos	Descripción	Mecanismo	Efectos adversos/ contraindicaciones	Estudios
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal recombinante	Funciona cuando se une y bloquea tanto el receptor soluble como el receptor de membrana de la interleucina 6 (IL-6)	Contraindicado en el contexto de infecciones graves activas; algunos de los efectos secundarios son: <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones del tracto respiratorio superior • Cefalea • Hipertensión • Elevación de transaminasas hepáticas • Diverticulitis complicada • Reacciones de hipersensibilidad 	En estudios retrospectivos realizados en pacientes con niveles elevados de IL-6 se mostró mejoría de respuesta en cuanto a la disminución de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, su uso no está aprobado de forma deliberada, sino principalmente aquellos pacientes en estado crítico y que presentes niveles elevado de IL-6.
Sarilumab	Antagonista del receptor de IL-6	Su uso se encuentra en estudio	Con respecto a su uso en COVID-19, se mantiene en estudio	Se mantiene en ensayos clínicos
Inhibidores de la proteína	Inhibidores de la proteína quinasa 1	Reduce el ingreso del virus a la célula, lo	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia 	

Fármacos	Descripción	Mecanismo	Efectos adversos/ contraindicaciones	Estudios
quinasa 1 asociada con AP2 (Baricitinib, Fedratinib, Sunitinib y Erlinitib)	asociada con AP2, que regula la endocitosis mediada por clatrina a través de la cual los virus entran a la célula	cual no permite su replicación ni manifestación	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones del tracto respiratorio superior • Náuseas 	
Anakira	Es un antagonista recombinante del receptor de la IL-1	Se ha propuesto su uso en condiciones de linfocitosis hemofagocítica y cuando se presenta la tormenta de citoquinas en la respuesta ante COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones locales en el lugar de inyección • Infecciones graves • Neutropenia 	Muestra una reducción de la mortalidad
Ruxolitinib (RTX)	Es un inhibidor selectivo de las quininas asociadas a Janus (JAK 1 y JAK 2)	Se plantea su uso para reducir la tormenta de citoquinas inflamatorias. Los JAK1 y JAK2, son mediadores de la hematopoyesis y función inmune mediante la	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Neutropenia • Anemia • Infecciones graves (bacterianas, víricas, fúngicas y 	Se usa en el tratamiento para artritis reumatoidea, mielofibrosis, policitemia vera y en estudio para reducir la tormenta de citoquinas inflamatorias

Fármacos	Descripción	Mecanismo	Efectos adversos/ contraindicaciones	Estudios
		transducción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias	oportunistas, etc) • Hematomas • Mareos • Cefaleas	
Siltuximab (STX)	Inhibidor de la IL- 6	Su mecanismo inhibidor permite disminuir la respuesta inflamatoria mediada por IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones • Prurito • Erupción • Artralgia • Diarrea • Reacción anafiláctica 	Se realizó una evaluación de su uso en 21 pacientes COVID-19 con neumonía y SDRA en Italia, del total de pacientes, un 33 % se observó mejoría de su estado clínico, el 43 %su situación fue estabilizada y una mala evolución que incluye en fallecimiento conforma un 24 % del total de pacientes.

Fuente: Elaboración propia a partir de la referencia⁴².

Muchos pacientes con COVID-19, en su mayoría aquellos en condición crítica, desarrollan coagulopatía, esto secundario a la inmovilización, la respuesta inflamatoria, la hipoxia y el desarrollo de coagulación intravascular diseminada e, inclusive, daño

multiorgánico, casos en los cuales el papel de la tromboprofilaxis puede ser bastante beneficioso. Por lo cual, el autor hace referencia en las siguientes figuras (22 y 23) a las dosis establecidas para la terapia antitrombótica de forma profiláctica y de forma terapéutica (ya a niveles de anticoagulación)⁴².

Figura 22. Dosis de profilaxis antitrombótica.

Tabla 8 Dosis de profilaxis antitrombótica	Función renal	
	ClCr > 30 ml/min	ClCr < 30 ml/min
Peso		
< 80 kg	Enoxaparina 40 mg/24 h sc Bemiparina 3.500 UI/24 h sc	Enoxaparina 20 mg/24 h sc Bemiparina 2.500 UI/24 h sc
80-100 kg	Enoxaparina 60 mg/24 h sc Bemiparina 5.000 UI/24 h sc	Enoxaparina 30 mg/24 h sc Bemiparina 35.000 UI/24 h sc
> 100 kg	Enoxaparina 40 mg/12 h sc Bemiparina 7.500 UI/24 h sc	Enoxaparina 40 mg/24 h sc Bemiparina 5.000 UI/24 h sc
<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxis precoz en todos los pacientes si no hay contraindicaciones - Valorar uso de medias de compresión neumática - Suspender si sangrado activo o plaquetas < 30.000/mcl 		
ClCr: aclaramiento de creatinina.		

Fuente: Imagen tomada de la referencia⁴².

Díaz et al.⁴² describen que la incidencia de complicaciones tromboticas en el paciente crítico oscila entre un 25-100 %, dependiendo del tratamiento administrado. Mencionan, además, algunos estudios que incluyen pacientes en los que se utilizó tromboprofilaxis y/o dosis de anticoagulación, de los cuales se encuentra una disminución en la mortalidad, que no es tan significativa; sin embargo, ante la privación de este tipo de terapias, es mejor disminuir un poco ese riesgo con fármacos y dosis disponibles para el mismo fin. En su mayoría, esta disminución en la mortalidad hospitalaria era valorable en pacientes con ventilación mecánica anticoagulados⁴².

Figura 23. Dosis y recomendaciones de anticoagulación.

Perfil clínico del paciente	Función renal	
	ClCr > 30 ml/min	ClCr < 30 ml/min
DD > 2.000 ng/ml, marcadores de inflamación elevados, necesidad de VM, existencia de otros factores de riesgo trombóticos y/o evolución a FMO <i>*Valorar situación clínica y riesgo de sangrado</i>	Dosis intermedias: Enoxaparina 1 mg/kg/24 h sc	Dosis intermedias: Enoxaparina 0,5 mg/kg/24 h sc
Evidencia de trombosis arterial o venosa (prueba diagnóstica) Alta sospecha clínica de trombosis + DD elevado (imposibilidad de confirmación)	Dosis anticoagulantes: Enoxaparina 1,5 mg/kg/24 h o 1 mg/kg/12 h sc Bemiparina 115 UI/kg/24 h sc Enoxaparina 1 mg/kg/12 h sc	Dosis anticoagulantes: Enoxaparina 0,75 mg/kg/24 h o 0,5 mg/kg/12 h sc o 1 mg/kg/24 h sc Bemiparina 85 UI/kg/24 h sc Enoxaparina 1 mg/kg/24 h sc Bemiparina 85 UI/kg/24 h sc
Tratamiento previo con antagonistas vitamina K o ACOD	Si TIH: Fondaparina si ClCr > 50 ml/min: < 50 kg: 5 mg/24 h sc 50-100 kg: 7,5 mg/24 h > 100 kg: 10 mg/24 h sc Argatrobán: Iniciar a 0,5 mcg/kg/min (dosis máxima 10 mcg/kg/min) para TTPa ratio de 1,5-3. Contraindicado en insuficiencia hepática grave	Si TIH: Fondaparina: ClCr < 20 ml/min: CONTRAINDICADO ClCr 20-50 ml/min: 5 mg Argatrobán: sin cambios
<ul style="list-style-type: none"> ● HBPM: monitorizar los niveles de anti-factor-Xa ● Valorar uso concomitante de medias de compresión neumática ● Siempre que sea posible se deben realizar pruebas diagnósticas (eco-doppler venoso, ETT y/o ETE, angio-TAC) ● Si no existen interacciones medicamentosas, riesgo de sangrado o necesidad de técnicas invasivas se podría mantener o iniciar la anticoagulación oral. En caso de duda, consultar posibles interacciones en http://covid19-druginteractions.org/ 		
<p>ClCr: aclaramiento de creatinina; DD: dímero D; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; FMO: fracaso multiorgánico; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; sc: subcutánea; TAC: tomografía axial computarizada; TIH: trombocitopenia inducida por heparina; TTPa: tiempo de cefalina; VM: ventilación mecánica.</p>		

Fuente: Imagen tomada a partir de la referencia⁴².

El tratamiento con plasma convaleciente (PC) es utilizado clásicamente para prevenir y tratar enfermedades infecciosas, previamente utilizado en el tratamiento de SARS, MERS y H1N1 de 2009. Díaz et al.⁵⁰ mencionan que, en un metaanálisis de 32 estudios de infección por SARS, coronavirus y virus influenza, se evidenció una reducción significativa de la mortalidad de pacientes con tratamiento al compararlo con placebo y en pacientes sin tratamiento. Además, en otro estudio miden la efectividad del tratamiento con PC con 10

pacientes con COVID-19 de presentación grave, utilizan una transfusión de 200 ml de plasma de pacientes ya recuperados con títulos de anticuerpos altos (1:640). Dentro de los efectos producidos por esta intervención, se evidencia: 1) Mejoría de los síntomas clínicos y parámetros de oxigenación, 2) Reducción de lesiones pulmonares, 3) Mejoría de parámetros de laboratorio (dentro de ellos linfopenia, PCR y transaminasas), 4) Incremento del título de anticuerpos y desaparición del ARN del SARS-CoV-2, 5) Mejor pronóstico (más altas hospitalarias)⁴².

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) utilizada como parte del tratamiento coadyuvante para tratar gran variedad de patógenos, ya sea como producto combinado, o bien en una forma concentrada más dirigido al patógeno. Se utilizan dosis elevadas de IgIV (0,3-0,5 g/kg/día) durante 5 días. Es importante recalcar que el momento de su administración es crítico y es posible que no exista beneficio si ya se ha producido un daño sistémico⁴².

En un metaanálisis llevado a cabo por Shahzad et al.⁴³, se identifica la prevalencia de TEV entre pacientes de la UCI que recibieron anticoagulación profiláctica o terapéutica. La media de edad de los pacientes osciló entre los 59 y 70 años, todos los estudios utilizaron heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) como enfoque de tromboprofilaxis farmacológica. La prevalencia de TEV entre los pacientes de UCI que recibieron tratamiento anticoagulante a dosis profilácticas o terapéuticas en todos los estudios fue del 31 %. En cuanto a la anticoagulación profiláctica sola en todos los pacientes incluidos se reportó una prevalencia de 38 %, mientras que, por su parte, la anticoagulación terapéutica y profiláctica mixta combinada en todos los pacientes incluidos se informó una prevalencia de TEV del 27 %. Se explica que la hipercoagulabilidad en COVID-19 no se puede limitar a una sola causa en específico, sino más bien, al cumplimiento de los parámetros de la triada de Virchow, que incluyen la lesión endotelial, estasis venosa y estado de hipercoagulabilidad y que para que esto se lleve a cabo se dan varios eventos desde el ingreso hospitalario del paciente hasta el desarrollo del TEV; mencionando así, por ejemplo, la inmovilización particularmente en pacientes gravemente enfermos que *per se* aumentan la estasis del flujo sanguíneo, por lo tanto, el manejo como tal de este fenómeno no se puede subestimar a la necesidad de una adecuada tromboprofilaxis.

Estos autores añaden, además, que los pacientes en estado crítico desarrollan sepsis durante su hospitalización y, por ello, pueden tener mayor riesgo de fracaso de la profilaxis de TEV, esto demostrado, según un estudio retrospectivo de 335 pacientes, en el cual la incidencia de sepsis fue del 12,5 %, y en un estudio prospectivo de 113 en el cual fue de 37 %. En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante se debe tener claro que se debe seguir monitorizando los niveles de coagulación, ya que se ha demostrado que pacientes con altas dosis de HNF para lograr el tiempo de tromboplastina parcial activado objetivo se pueden llegar a desarrollar eventos hemorrágicos potencialmente mortales. Concluyen con la idea de que se requieren más estudios, en cuanto a los fármacos anticoagulantes, regímenes de dosificación y monitorización en estos pacientes críticos con COVID-19, que son una población importante y que medidas como las descritas previamente pueden generar un manejo óptimo para estos pacientes, así como evitar el desarrollo de complicaciones⁴³.

Zhang et al.⁴⁴, mediante un metaanálisis realizado en el 2021, confirman la teoría previamente descrita por Shahzad et al⁴³, en cuanto al beneficio en la supervivencia gracias al uso de anticoagulación en pacientes hospitalizados por COVID-19, pero que lastimosamente aún no se ha definido la estrategia óptima. El análisis de subgrupos de estudios de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 ingresados en UCI reportó que los pacientes que habían recibido anticoagulación intermedia a terapéutica se relacionaron con un riesgo reducido de eventos trombóticos en comparación con la anticoagulación profiláctica. Es importante recalcar que la mortalidad hospitalaria en promedio de pacientes COVID-19 no críticos fue del 22,1 % para aquellos en los cuales se administró la anticoagulación profiláctica y, por otra parte, para aquellos que utilizaron la anticoagulación intermedia a terapéutica de un 22,6 % en este metaanálisis; lo cual sugiere que la enfermedad moderada a grave en aquellos pacientes en los que los estados trombóticos de base y el daño inflamatorio pueden ser demasiado avanzados y ser mejorado por dosis más altas de anticoagulantes. Además, se reportó que el uso de anticoagulantes en dosis intermedias a terapéuticas redujo significativamente la incidencia de eventos trombóticos en un 30 %; contrario a esto, aumentó la incidencia de eventos hemorrágicos en casi un 70 %, sin un efecto beneficioso sobre la supervivencia del paciente. En este metaanálisis, se plantea lo siguiente, según la guía NICE:

Se recomendó una dosis profiláctica estándar de heparina de bajo peso molecular para personas jóvenes y adultos con COVID-19 que necesitan oxígeno de bajo o alto flujo, presión positiva continua en las vías respiratorias, ventilación no invasiva o ventilación mecánica invasiva dentro de 14 h de ingreso⁴⁴.

En pacientes hospitalizados con COVID-19 y su riesgo elevado de eventos tromboticos, los niveles elevados de marcadores de hipercoagulabilidad se asocian con una mayor gravedad y mortalidad de la enfermedad, por lo que se considera conveniente, además, del uso de estos marcadores que la estrategia de tromboprofilaxis deba estar relacionada con la progresión de la enfermedad y variar según la gravedad de la misma⁴⁴.

Jorda et al.⁴⁵ desarrollaron un metaanálisis en el 2021 que evaluó la eficacia y la seguridad de la anticoagulación en dosis más altas en comparación con la anticoagulación en dosis profiláctica en pacientes con COVID-19 y describe mediante la selección de un total de 5753 pacientes que el riesgo de muerte y eventos clínicos adversos netos fue similar entre la anticoagulación en dosis alta y en dosis profiláctica; no obstante, la primera en comparación con la segunda disminuyó el riesgo de eventos tromboembólicos, pero aumentó el riesgo de hemorragia mayor. En cuanto al riesgo de muerte, no se mostró tanta diferencia estadísticamente significativa entre la anticoagulación a dosis profiláctica y a dosis más alta, esto en aquellos que no estaban en condición crítica; además, el riesgo de muerte también fue similar para los pacientes anticoagulados de forma profiláctica frente a los de anticoagulación en dosis intermedia.

Beun et al.⁴⁶ describen la denominada “resistencia a la heparina“, esto tras un estudio de cohorte con 75 pacientes de UCI con COVID-19 que fueron tratados terapéuticamente con HNF por vía intravenosa o HBPM, entre esos pacientes, 4 de ellos con indicación de anticoagulación terapéutica por coagulopatía profunda al ingreso o diagnóstico de evento tromboembólico, su tratamiento se complicó al requerir de dosis muy altas de HNF para lograr una coagulación adecuada percibida, según el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa). Justamente, esa necesidad de altas dosis para alcanzar un objetivo o la imposibilidad de lograrlo se le denomina resistencia a la heparina. Dentro de la búsqueda del origen de este fenómeno, se encontró un nivel alto de Factor VIII, que es una causa común de esta aparente resistencia a la heparina; los niveles elevados de este factor pueden disminuir

o normalizar la actividad anticoagulante in vitro de la heparina mediada por TTPa. El problema de estos casos es cuando se utilizan dosis altas de HNF por esta mencionada resistencia es que, si no hay una adecuada monitorización de la actividad antitrombótica o aún con ella se corre el riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas.

Siang et al.⁴⁷ se refiere al efecto beneficioso causado al utilizar dosis terapéuticas de anticoagulante versus dosis profiláctica, donde hubo una reducción estadísticamente significativa en las probabilidades de desarrollo de eventos tromboticos en el primer grupo, pero concuerda con autores previos como Jorda et al.⁴⁵ y Beun et al.⁴⁶ en que también este método aumenta el riesgo de desarrollar eventos hemorrágicos mayores; además en que los casos de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda fueron significativamente menores con la anticoagulación terapéutica comparado con la anticoagulación profiláctica; no obstante, no hubo diferencia notable entre las dos modalidades de anticoagulación en cuanto a la tasa de mortalidad.

Visser et al.⁴⁸ aseguran que la vacuna contra el SAR-CoV-2 produce reacciones sistémicas en hasta el 50 % de las personas vacunadas y que, por esta razón, la vacunación puede ser un arma de doble filo de la cual, a su vez, se puede afectar el control de la coagulación, llevando a mayor riesgo de eventos tromboticos y complicaciones hemorrágicas. Estos autores realizaron un estudio cruzado de casos en una cohorte de pacientes ambulatorios que usaban antagonistas de vitamina K (AVK) de cuatro clínicas de anticoagulación de Holanda donde recibieron la vacuna BNT162b2. La población estudiada en este caso fue un total de 3148 pacientes que utilizaban ambulatoriamente AVK, con una media de edad de 86 años de los cuales el 43,8 % eran hombres, 67 % usaban acenocumarol y el 33 % Fenprocumon. Se compararon las dosis de AVK y la razón normalizada internacional (INR) previas y después a la primera y segunda vacuna. Los usuarios de AVK se dividieron en un grupo de tratamiento estándar (con un rango de INR terapéutico de 2,0 a 3,0) y otro grupo con tratamiento de alta intensidad.

Dentro de los resultados obtenidos en el grupo de intensidad estándar, se obtuvo una disminución del 8,9 % en los INR dentro del rango esto después de la primera vacunación, mientras que en el grupo de alta intensidad tenían más probabilidades de tener un INR por encima del rango; de forma generalizada el INR medio fue globalmente mayor, después de

la primera vacunación que antes de la vacunación y en el subgrupo de usuarios de AVK que tenían un INR dentro del rango previo a la vacunación, resultó que el 30,8 % tenía un INR fuera de su rango terapéutico después. Con respecto a la segunda vacunación los resultados fueron similares a la primera vacunación; sin embargo, se observó la necesidad de un aumento en los ajustes de dosis después de la segunda vacunación. Finalmente, estos autores describen que la vacunación con BNT162b2 produce un efecto negativo significativo, en cuanto al control de la coagulación, ya que un 33 % de los pacientes tenían un INR fuera del rango normal posterior incluso a la primera vacunación⁴⁸.

4.4 Determinar las medidas de rehabilitación implementadas en centros de salud para los pacientes que desarrollaron tromboembolismo pulmonar posterior al COVID-19.

Arbillaga et al.⁴⁹ desarrollan un algoritmo de decisión terapéutica en cuanto a la fisioterapia respiratoria en pacientes post-COVID19. Se describe a la fisioterapia respiratoria como piedra angular dentro del abordaje interdisciplinario idóneo para una respuesta adecuada a las crecientes necesidades de salud, donde se ha mostrado como una herramienta eficaz desde la fase más aguda de la enfermedad, UCI y/o pacientes en condición semicrítica, hasta la intervención domiciliar posterior al alta hospitalaria. El momento ideal para la evaluación se estima entre la sexta y octava semana tras el alta hospitalaria o tras superar la COVID-19 y esta evaluación incluye anamnesis (padecimientos de base previos a la infección por COVID-19), semiología clínica (síntomas que experimentó y experimenta) dentro de la cual destaca la fatiga, disnea, dolor, tos y la debilidad muscular; posterior a esto, de forma global, se analiza al paciente con respecto a su estado funcional y realización de actividades de la vida diaria y calidad de vida desde el punto de vista mental e higiene del sueño. La evidencia actual no ha mostrado un tratamiento idóneo y específico para las personas que han sufrido de COVID-19 y, tal y como se recomienda en la literatura, su abordaje terapéutico debe basarse en una evaluación exhaustiva y holística. Con respecto a los objetivos terapéuticos, describen lo siguiente:

Los objetivos terapéuticos se establecerán según las necesidades individuales de cada sujeto y en función de los resultados de la evaluación. Estos se centrarán en: recuperar o mejorar la función cardiorrespiratoria, la capacidad física y funcional, reducir la debilidad muscular (tanto periférica como respiratoria), disminuir el dolor y la fatiga,

controlar la disnea (tanto en reposo como durante las actividades) y recuperar o mejorar la autonomía del paciente.

La duración de la intervención de fisioterapia respiratoria podrá variar según los objetivos planteados, la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y las posibles patologías de base que puedan coexistir. Sin embargo, la recomendación general será planificar un programa de, como mínimo, seis a ocho semanas de duración. Asimismo, la administración de estas intervenciones podrá realizarse tanto a nivel hospitalario, ambulatorio como a nivel domiciliario y/o mediante fisioterapia digital en el entorno comunitario⁴⁹.

Aquellos pacientes que presentan síntomas de desacondicionamiento serán candidatos para recibir un programa específico de ejercicio terapéutico y, en pacientes severamente enfermos y con diversas manifestaciones clínicas, así como en los que persiste una infección activa, se limitará o pospondrá hasta la mejoría clínica que presente el paciente según la evaluación individualizada de este⁴⁹. La fisioterapia respiratoria debe basarse en la atención centrada en cada persona para garantizar cuatro elementos clave: acceso a la terapia sin restricciones geográficas, el aprovechamiento de espacios comunitarios como zonas verdes, aceptación y adherencia a largo plazo y el uso de la tecnología como herramienta de información y comunicación⁴⁹.

García et al.⁵⁰ concuerdan con la evaluación previa al inicio de la fisioterapia respiratoria en pacientes post-COVID y describen la taquicardia como la secuela habitual en estos pacientes, pero que esta resuelve espontáneamente y no se relaciona con mayor tasa de mortalidad. Estos autores expresan que en los pacientes hospitalizados aumenta el riesgo de desarrollar TEV y, por tal motivo, es importante prestar atención a signos de alerta que puedan ser notorios en miembros inferiores (dolor, aumento de la sensibilidad, edema, dilatación de venas superficiales, calor, enrojecimiento) o superiores (cianosis) porque como se ha demostrado anteriormente los pacientes COVID-19 positivos y aún más los de condición crítica que estuvieron encamados por un largo periodo tienen mayor riesgo de manifestar el TEP y que puede tomar como referencia para evaluar este riesgo en pacientes post-COVID mediante la escala de Wells. Para pacientes que estuvieron en UCI, intubados e inmovilizados se afirma lo siguiente:

En pacientes que han estado ingresados en UCI, intubados, sedados y/o ha sido necesario colocarlos en decúbito prono, existe una alta probabilidad de que sufran el síndrome post-UCI, que engloba secuelas tanto psicológicas como físicas que podrían precisar de una atención multidisciplinar. La inmovilización y la ventilación mecánica pueden generar un cúmulo de secreciones que persista tras el alta hospitalaria y que será necesario drenar mediante el uso adecuado de técnicas de drenaje. En los pacientes que se sometieron a intubación o inserción de traqueostomía existe, además, una alta incidencia de lesión laríngea que, junto con otras complicaciones neurológicas, puede ocasionar disfagia, lo que incrementa a su vez el riesgo de broncoaspiraciones y problemas de nutrición⁵⁰.

En casos como el descrito previamente, se deberá realizar un trabajo en conjunto con logopedia; además, se deben tener en cuenta complicaciones como úlceras por presión aún sin resolver, atrofia muscular, así como la debilidad muscular generalizada. Se recomiendan ejercicios con respiraciones profundas para mejorar el reclutamiento alveolar, lo cual ayudará a reducir la hiperinsuflación, disminuye la frecuencia respiratoria y mejora los síntomas persistentes de COVID-19 (como el trabajo respiratorio y disnea). Otras intervenciones incluyen: drenaje bronquial, reeducación del patrón respiratorio, entrenamiento de la musculatura inspiratoria y fortalecimiento de la musculatura espiratoria, así como ejercicio aeróbico y entrenamiento de fuerza. También menciona lo fundamental que es tener en cuenta las dimensiones psicológica y social de los pacientes para que puedan tener éxito en el desarrollo de la rehabilitación pulmonar⁵⁰.

Cerna et al.⁵¹ describen, con respecto a la rehabilitación de pacientes que padecieron COVID-19 y desarrollaron secuelas, que se recomiendan medidas generales para mejorar su capacidad de reintegrarse a vida cotidiana previa y mejora en la calidad de vida.

Es recomendable que las intervenciones de rehabilitación en pacientes con COVID-19 se lleven a cabo en el ambiente hospitalario, porque incluyen manejo de la respiración, manejo postural y movilización precoz. Las medidas a tomar en pacientes con COVID-19 deben estar a cargo de un equipo de rehabilitación multidisciplinario. Es muy importante que el inicio de las pautas de manejo postural y cuidados de enfermería se lleven a cabo durante la fase aguda de COVID-19⁵¹.

Como parte de las medidas generales, se debe brindar educación y pautas terapéuticas al paciente, su familiar o cuidador, en lo que incluye la comprensión de la enfermedad, condición y/o discapacidad bajo la perspectiva de medicina física y rehabilitación, comprensión del plan terapéutico de rehabilitación para lograr la cooperación y compromiso del paciente y su familiar y/o cuidador, la necesidad del descanso regular para garantizar un sueño adecuado y adopción de una dieta equilibrada y abandono de hábitos nocivos⁵¹.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- El principal desencadenante de la complicación trombótica del COVID-19 se debe a una respuesta inflamatoria intensa de la cual muchos autores concuerdan que se presenta la Triada de Virchow, cuyos principales parámetros son la estasis del flujo sanguíneo, hipercoagulabilidad y daño endotelial y que, a partir de eso, inicia toda cadena de eventos de carácter tromboembólico.
- Varios de los autores comparten la idea de que todo inicia con la afectación primaria del ECA 2 en pulmones (Neumocitos tipo 2) y que, posteriormente, la afectación se extiende a nivel de células endoteliales, miocardiocitos, renales, intestinales y del sistema nervioso, entre otras lo cual puede llevar al paciente en el peor de los casos a desarrollar la disfunción multiorgánica.
- Se establece que pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles y pacientes mayores de 60 años, son los principales candidatos para experimentar un mayor riesgo a desarrollar complicaciones por COVID-19, debido a que ya de previo coexiste un daño endotelial establecido que los predispone a eventos trombóticos.
- La edad, hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, cáncer, enfermedades de tipo renal, pulmonar, hepáticas, neurológicas y cardiovasculares son los principales factores de riesgo que predisponen a padecer no solo del contagio de COVID-19, sino a un peor cuadro clínico, desarrollo de complicaciones de gravedad y un mal pronóstico de salud.
- Con respecto al manejo farmacológico, se hace referencia al uso de heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada; en la mayoría de los estudios, se compara el uso de dosis profiláctica versus dosis terapéutica y no queda en duda que el uso de la primera permite una menor incidencia de eventos trombóticos que, aunque es una disminución poco significativa, no es despreciable si se priva al paciente de esta terapia inicialmente.

- Dentro de las pautas de manejo de estos pacientes se incluye principalmente el tratamiento antiinflamatorio, tratamiento inmunomodulador, profilaxis antitrombótica y la terapia de anticoagulación. El manejo se individualiza para cada paciente, ciertamente estos son elementos que generan una respuesta positiva y que reduce la tasa de mortalidad de la población lo padece.
- La fisioterapia respiratoria es la piedra angular dentro del abordaje multidisciplinario de estos pacientes, la cual se puede emplear desde la fase aguda de la enfermedad hasta de forma domiciliar en aquellos que fueron dados de alta.
- Muchas secuelas del COVID-19, se pueden manejar con una adecuada rehabilitación, que incluye no solo mejoría en cuanto a la función respiratoria, sino también desde el punto de vista muscular, nervioso y el abordaje a nivel psicológico; por tanto, esta debe ser individualizada en cada paciente.

5.2 Recomendaciones

5.2.1 Recomendaciones para el sistema de salud costarricense.

- El sistema de salud de Costa Rica ha sabido sobrellevar la pandemia ocasionada por el COVID-19, por lo cual se recomienda mantener medidas instauradas e ir implementando nuevas medidas que permitan mejoría en el abordaje diagnóstico y farmacológico más oportuno.
- La epidemiología es muy importante, pues permite evaluar el impacto de esta enfermedad en un país desde parámetros como la incidencia, prevalencia y mortalidad. Es necesario mantener la detección precisa y seguimiento epidemiológico a estos pacientes y así evaluar la necesidad de implementar nuevas medidas, o bien el pronóstico a nivel país.
- Reforzar el seguimiento de pacientes dados de alta. Muchos son vistos en clínicas de anticoagulados de forma combinada; sin embargo, estos pacientes conllevan un riesgo particular al desarrollo de eventos tromboembólicos lo cual no permite un abordaje más completo a estos pacientes.
- Continuar con campañas de información para la población en general, no generar desinterés del tema, sino, más bien, reforzar medidas preventivas y, una vez ya contagiados, evitar contagiar a otros, o evitar su curso clínico desfavorable.

5.2.2 Recomendaciones para los trabajadores de la salud.

- Se debe realizar una adecuada historia clínica, que permita al médico conocer las patologías crónicas que posee cada paciente, si estas se encuentran en tratamiento o no, lo cual permitirá dar un abordaje más completo.
- Recomiendan realizar una medición inicial de los marcadores de coagulación para tener una base sobre la cual se sustenten alteraciones en cada paciente de forma individual, así como también durante el uso de tratamiento anticoagulante, ya sea a

dosis profilácticas o terapéuticas, esto porque, en ocasiones, más bien, pueden ocasionarse niveles subóptimos o supraóptimos que desencadenen hemorragias mayores.

- En pacientes con sospecha de un proceso tromboembólico, ya sea por clínica o por marcadores de laboratorio, se recomienda, primeramente, no dejar pasar tanto tiempo entre este hallazgo y la realización de alguna prueba de imagen. Secundariamente, se sugiere el empleo de angiografía por tomografía de tórax, antes de que solamente la aplicación de tomografía de tórax, debido a que el mencionado primero es más sensible y específico.
- Para aquellos pacientes a los cuales se les va a iniciar la fisioterapia respiratoria, es aconsejable aplicar inicialmente una evaluación completa de su estado de salud, ya que esto permitirá seleccionar adecuadamente la mejor vía de manejo para cada paciente.
- Posterior al alta hospitalaria, el paciente debe ser evaluado desde todos los sistemas, para determinar así la totalidad de secuelas que hay que mejorar, lo cual incluye no solo la mejora respiratoria, muscular y nerviosa si no otro punto relevante es el área de salud mental, que junto con todos los aspectos mencionados le permitirán al paciente tener calidad de vida y volver a realizar sus actividades diarias.

5.2.3 Recomendaciones para la población en general.

- Las medidas planteadas inicialmente sobre la prevención de contagios son la mejor intervención. Se debe tener claro mantener el lavado de manos, cubrirse la boca al toser o estornudar, mantener vacunas al día, usar guantes, mascarillas y ropas protectoras.
- El hecho de que la población esté informada en cuanto a la prevención de contagio o de empeoramiento de esta enfermedad y, por ende, el desarrollo de complicaciones

genera mejoras en el número de personas que requerirán hospitalización, uso de medicamentos, incapacidades, etc.

- Cada persona con factores de riesgo debe, en su mayoría, mantenerse lo más aislado posible, ya que se ha demostrado que las ECNT son un importante factor de riesgo para el contagio y alcance de un estado crítico que provoque el ingreso a UCI y las posibles complicaciones.
- Todo paciente que ha sido medicado debe ser responsable del cumplimiento de este, así como la dosis, asistencia a citas de control y seguimiento; además de cumplir con las intervenciones de rehabilitación física y mental, que le permita al individuo una mejoría generalizada y que pueda incorporarse a la sociedad.

CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez E, Revilla T, Pérez M, Borrueal S, Cruz C, Ibáñez L. Tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19: estudio de prevalencia en un hospital terciario. SERAM [Internet]. 2021 [citado el 05 de febrero del 2022]; 63: 13-21. Disponible en DOI: 10.1016/j.rx.2020.09.010
2. García A, Palacio M, Álvarez C, Pérez M, Cruz A. Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas. Rev Clin Esp [Internet]. 2021 [citado el 05 de febrero del 2022]; 49: 924-929. Disponible en DOI: 10.1016/j.rce.2021.01.001
3. Villasante C, Yoldi M, Gonzalez F. Tromboembolismo pulmonar: Incidencia, etiología y fisiopatología. Servicio de Neumología, departamento de medicina interna Ciudad sanitaria La paz. [Internet]. 1981 [citado el 05 de septiembre del 2022]; 1-6. Disponible en URL: file:///C:/Users/famil/Downloads/S0300289615324091.pdf
4. Thompson L. Inicio de una nueva epidemia, SARS. Rev Med Hered [Internet]. 2003 [citado el 06 de septiembre del 2022]; 14 (2). Disponible en URL: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v14n2/v14n2e1.pdf>
5. Carod F. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol [Internet]. 2020 [citado el 17 de febrero del 2022]; 70(9): 311-322. Disponible en DOI: 10.33588/rn.7009.2020179.
6. Rodríguez A, Sánchez J, Hernández S, Pérez C, Villamil W, Méndez C et al. Preparación y control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en América Latina. Acta Med Peru [Internet]. 2020 [citado el 17 de febrero del 2022]; 37(1): 3-7. Disponible en DOI: 10.35663/amp.2020.371.909
7. Franco A, Escribano J, Vicente N. Tromboembolismo Pulmonar en los pacientes con COVID-19. Angiografía con tomografía computarizada: resultados preliminares. JONNPR [Internet]. 2020 [citado el 05 de febrero del 2022]; 5(6): 616-630. Disponible en DOI: 10.19230/jonnpr.3689
8. Silva M, Ventura C, Campos J, Tachibana A, Cassino M, Rolim L et al. Incidencia, diagnóstico, métodos de tratamiento y resultados de la sospecha clínica de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con COVID-19 en un hospital cuaternario en Brasil. J Vasc Bras [Internet]. 2021 [citado el 17 de febrero del 2022]; 20: 1-7. Disponible en DOI: 10.1590/1677-5449.200203

9. Peramo F, López M. Secuelas médicas de la COVID-19. *Med Clin* [Internet]. 2021 [citado el 17 de febrero del 2022]; 157(8):388-394. Disponible en DOI: 10.1016/j.medcli.2021.04.023
10. Houed A, Guzmán A, Cabezas E, Cartín B, Zeledón M. Embolia pulmonar. *Rev Med de CR* [Internet]. 1975 [citado el 06 de septiembre del 2022]; 31-35. Disponible en URL: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/rmedica/450/art6.pdf>
11. Gutiérrez R, Gamarra C. Intervenciones salubristas adoptadas por la República de Costa Rica durante la epidemia de la COVID-19. *RCSP* [Internet]. 2020 [citado el 17 de febrero del 2022]; 46(4):1-8. Disponible en URL: https://www.google.com/search?q=Intervenciones+salubristas+adoptadas+por+la+Rep+%C3%BAblica+de+Costa+Rica+durante+la+epidemia+de+la+COVID-19&rlz=1C1UUXU_esCR929CR929&oq=Intervenciones+salubristas+adoptadas+por+la+Rep+%C3%BAblica+de+Costa+Rica+durante+la+epidemia+de+la+COVID-19&aqs=chrome.69i59j69i60.908j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8
12. Evans R. Epidemia del COVID-19 en Costa Rica. *Rev Hisp Cienc Salud* [Internet]. 2020 [citado el 17 de febrero del 2022]; 6(3):85-88. Disponible en URL: <https://uhsalud.com/index.php/revhispano/article/view/431>
13. Organización mundial de la salud. [Internet]. Washington DC: La Organización; [citado el 01 de marzo del 2022]. Concepto de Salud. Disponible en URL: <https://www.who.int/es/about/frequently-asked-questions#:~:text=%C2%ABLa%20salud%20es%20un%20estado,ausencia%20d%20afecciones%20o%20enfermedades%C2%BB>.
14. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Washington DC: PAHO; [citado el 01 de marzo del 2022]. Prevención y control de los factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles, Estado de la aplicación de las medidas más costo-eficaces en América Latina. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.37774/9789275320662>
15. Factores de riesgo en la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. Gobierno de España. Ministerio de ciencia e innovación. 2020 [citado 03 de noviembre]. Disponible en URL: <https://www.conprueba.es/factores-de-riesgo-en-la-enfermedad-por-sars-cov-2-covid-19>

16. Paizano G, Fernández E, Villalobos D. Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo. Rev.Med.Sin [Internet]. 2022 [citado el 08 de noviembre del 2022]; 7(2), 1-11. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v7i2.757>
17. Piñar G, Abarca V, Moya S. Diagnóstico y manejo actualizado del tromboembolismo pulmonar agudo. Rev méd sinerg [Internet]. 2021 [citado el 05 de febrero del 2022]; 6(1): 633. Disponible en DOI: 10.31434/rms.v6i1.633
18. Windecker S, Aboyans V, Baigent C, Collet J, Dean V, Delgado V et al. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. Rev Esp Cardiol. Internet]. 2020 [citado el 11 de noviembre del 2022]; 73(6), 497-554. Disponible en DOI: 10.1016/j.recesp.2019.12.030
19. Zerón A. Pandemia e infodemia. Revista ADM [Internet]. 2020 [citado el 28 de febrero del 2022]; 77(4): 182-184. Disponible en DOI: 10.35366/95110
20. Solano A, Solano A, Gamboa C. SARS-CoV-2: La nueva pandemia. Rev méd sinerg. [Internet]. 2020 [citado el 23 de febrero del 2022]; 5(7): 1-17. Disponible en DOI: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/538>
21. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype, and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. 2021 [citado el 03 de noviembre del 2022]; (54), 159-163. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
22. Pumapillo A, Quispe C. Esquema de manejo de COVID-19 en adultos. Horizonte Médico Lima [Internet]. 2021 [citado el 23 de febrero del 2022]; 21(1): 1-9. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n1.11>
23. López G, Ramírez S, Torres M. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2020 [citado el 09 de noviembre del 2022]; 41, 27-41. Disponible en URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apms201f.pdf>
24. Ministerio de Salud de Costa Rica. Lineamientos Nacionales para la Vigilancia de la enfermedad COVID-19. Edición 26. Costa Rica:2022.
25. Sánchez A, Miranda C, Castillo C, Arellano N, Tixe T. COVID-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico [Internet]. 2021 [citado el 03 de marzo del 2022]; 15(2): 98-114. Disponible en DOI: 10.37135/ee.04.11.13

26. Salette M, Carvallo D, Martínez E, Cristancho M. COVID-19: Fisiopatología e inmunopatología. *Med Interna*. COVID-19: Fisiopatología e inmunopatología [Internet]. 2021 [citado el 06 de noviembre del 2022]; 37, (1)3-12. Disponible en URL: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_svmi/article/view/22641
27. Parra M, Buitrago G, Grau M, Arenaza G. Aspectos radiológicos de la neumonía por COVID-19: resultados y complicaciones torácicas. *SERAM*. [Internet]. 2021 [citado el 09 de noviembre del 2022]; 63, 74-88. Disponible en DOI: [10.1016/j.rx.2020.11.002](https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.002)
28. Testsiteforme [Internet]. España: Gabriela Arteaga; 13 de agosto del 2022 [citado el 07 de noviembre del 2022]. Disponible en URL: <https://www.testsiteforme.com/que-es-una-revision-bibliografica/>
29. Manterola C, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2014 [citado el 16 de marzo 2022];31(6):705-718. Disponible en el URL: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v31n6/art11.pdf>
30. Hernández E. Fisiopatología de Tromboembolia en el paciente con SARS-CoV-2. Anestesia en México. [Internet]. 2021 [citado el 18 de septiembre del 2022]; 33 (2). Disponible en URL: <https://fmcaac.mx/revistaanestesia/Revista2-2021/Articulos%20Separados/Articulo1.pdf>
31. Benalcázar J, Tipantaxi S, Benítez M. SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. No todo es nuevo. *Angiologia*. [Internet]. 2020 [citado el 18 septiembre del 2022]; 2(6):286-297. Disponible en DOI: [ttp://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00173](https://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00173)
32. Al-Ani F, Chehade S, Lazo A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis research* [Internet]. 2020 [citado el 16 marzo del 2022]; 192: 152-160. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039>
33. García A, Del Palacio M, Álvarez C, Pérez M, Cruz A. Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: Características clínicas y radiológicas. *Rev Clin Esp*. [Internet]. 2021 [citado el 18 septiembre del 2022]; 222: 354-358. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.01.001>

34. Stoneham S, Milne K, Nuttall E, Frew G, Sturrock B, Sivaloganathan H, Ladikou E, Drage S, Phillips B, Chevassut T, Eziefula A. Thrombotic risk in COVID-19: a case series and case–control study. *Clinical Medicine*. [Internet]. 2020 [citado el 16 marzo del 2022]; 20(4): 76-81. Disponible en DOI: 10.7861/clinmed.2020-0228
35. Middeldorp S, Coppens M, Happs T, Foppen M, Vlaar A, Müller M, Bouman C, Beenen L, Kootte R, Heijmans J, Smits L, Bonta P, Van N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* [Internet]. 2020 [citado el 16 marzo del 2022]; 18: 1995-2002. Disponible en DOI: 10.1111/jth.14888.
36. Pooni R. Research in brief: Coagulopathy in COVID-19: Determining and managing thrombotic risk in COVID-19 infection. *Clinical Medicine*. [Internet]. 2020 [citado el 16 marzo del 2022]; 20(4): 1. Disponible en DOI: 10.7861/clinmed.rib.20.4.2.
37. Serra M. Las enfermedades crónicas no transmisibles y la pandemia por COVID-19. *Revista Finlay*. [Internet]. 2020 [citado el 01 noviembre del 2022]; 10(2): 10. Disponible en URL: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/846>
38. Mojerón A, Espinosa A, Ordunez P, Espinosa A. Enfermedades crónicas no transmisibles y covid-19: la convergencia de dos crisis globales. *SciELO* [Internet]. 2020 [citado el 01 noviembre del 2022]; 1-13. Disponible en DOI: 10.1590/SciELOPreprints.1387
39. Schulman S. Coronavirus Disease 2019, Prothrombotic Factors, and Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemo* [Internet]. 2020 [citado el 16 marzo del 2022]; 46 (7):772-776. Disponible en DOI: 10.1055/s-0040-1710337
40. Meiler S, Hamer O, Schaible J, Zeman F, Zorger N, Kleine H, Rennert J, Stroszczyński C, Poschenrieder. Computed tomography characterization and outcome evaluation of COVID-19 pneumonia complicated by venous thromboembolism. *Plos one* [Internet]. 2020 [citado el 16 marzo del 2022]; 15(11):1-8 Disponible en DOI: 10.1371/journal.pone.0242475
41. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, Néel A, Leacomte R. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J.*

- Thromb. Thrombolysis [Internet]. 2020 [citado el 16 marzo del 2022]; 50:211-216. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>
42. Díaz E, Amézaga R, Vidal P, Escapa M, Suberviola B, Serrano A et al. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). MedIn [Internet]. 2020 [citado el 10 de noviembre del 2022]; 45, 104-121. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.017>
 43. Shahzad S, Radford S, Siang C, Razi S. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2020 [citado el 17 marzo del 2022]; 50:814-821. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02235-z>
 44. Zhang S, Li Y, Liu G, Su B. Intermediate-to-therapeutic versus prophylactic anticoagulation for coagulopathy in hospitalized COVID-19 patients: a systemic review and metaanalysis. Thrombosis journal. [Internet]. 2021 [citado el 20 de octubre del 2022]; 19:1-13. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00343-1>
 45. Jorda A, Siller J, Zeitlinger M, Jilma B, Gelbenegger G. Anticoagulant Treatment Regimens in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis. Clin. Pharmacol. Ther. [Internet]. 2022 [citado el 17 marzo del 2022]; 111(3):614-623. Disponible en DOI: 10.1002/cpt.2504
 46. Beun R, Kusadasi, N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. Int J Lab Hematol [Internet]. 2020 [citado el 18 marzo del 2022]; 42(1): 19-20. Disponible en DOI: 10.1111/ijlh.13230.
 47. Siang C, Sangarran D, Shahzad S. The effect of higher-intensity dosing of anticoagulation on the clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect Chemother. [Internet]. 2021 [citado el 18 marzo del 2022]; 28(2): 257-265. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.11.008>

48. Visser C, Biedermann J, Nierman M, Van der Meer F, Gulpen A, Moors Y, Cannegieter S, Lijfering, Kruij M. The Immediate Effect of COVID-19 Vaccination on Anticoagulation Control in Patients Using Vitamin K Antagonists. *Thromb Haemost* [Internet]. 2022 [citado el 16 marzo del 2022]; 122:377-385. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742628.ISSN 0340-6245>.
49. Arbillaga A, Lista A, Alcaraz V, Escudero R, Herrero B, Balaña A et al. Fisioterapia respiratoria post-COVID-19 algoritmo de decisión terapéutica. *SEPAR*. [Internet]. 2021 [citado el 20 de octubre del 2022]; 4: 1-7. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2021.100139>
50. García M, Jaén C, Hernández S, Poveda E, Lozano C. Recomendaciones para la rehabilitación respiratoria extrahospitalaria en pacientes con COVID persistente. *An Sist Sanit Navar* [Internet].2022 [citado el 26 de octubre del 2022]; 45(1): 1-14. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.23938/ASSN.0978>
51. Cerna R, Vélez A, Luzquiños D, Montesinos M, Valdivia L, Tang R. Recomendaciones para la rehabilitación de pacientes adultos con COVID-19. *Rev Fac Med Hum* [Internet]. 2021[citado el 02 de marzo del 2022]; 21(3): 595-609. Disponible en DOI: 10.25176/RFMH.v21i3.2957

CAPÍTULO VII. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor¹/Revista² Año³/	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Hernández E. / Anestesia en México/ 2021	30	Fisiopatología de Tromboembolia en el paciente con SARS-CoV-2.	Estudio descriptivo	3	N/A	A través de varias revisiones identificar la prevalencia de complicaciones como TEp en pacientes COVID+.	La prevalencia de TEP en pacientes con COVID-19 es mayor que en aquellos pacientes que no presentan la enfermedad 16 %, lo que confirma los datos publicados de otras series.
Benalcázar J, Tipantaxi S, Benítez M. /Angiología / 2020	31	SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. No todo es nuevo.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión de las publicaciones sobre el SARS-CoV-2 y la enfermedad tromboembólica venosa e intentar sugerir parámetros para la toma de decisiones en cuanto a dosis	La aplicación de escalas conocidas y validadas previamente en escenarios de COVID+ y TEP es de gran utilidad a la hora de seleccionar objetivamente la intervención tromboprolifáctica o, de ser el caso, la anticoagulación

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
						y duración del tratamiento.	
Al-Ani F, Chehade S, Lazo A/ Thrombosis research/ 2020	32	Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review	Revisión bibliográfica	5	N/A	Búsqueda bibliográfica utilizando temas médicos COVID, coronavirus, coagulopatía, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, etc.	En la presente revisión se identificó una frecuencia general de TEV informada de aproximadamente el 20 % de los pacientes y de accidente cerebrovascular de aproximadamente 3 %.
García A, Del Palacio M, Álvarez C, Pérez M, Cruz A. / Rev Clin Esp/ 2021	33	Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: Características	Estudio retrospectivo unicéntrico	2	Se tomó en cuenta a 145 pacientes hospitalizados por COVID-19 y no COVID19+.	Revisión de las angiografías pulmonares por tomografía computarizada solicitadas por sospecha de	Se muestra un incremento en la incidencia de TEP durante los primeros meses de la pandemia, con un riesgo hasta 4,5 veces superior al del mismo período del año anterior

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
		clínicas y radiológicas				tromboembolismo pulmonar en pacientes con historia de COVID previo o concomitante.	
Stoneham S, Milne K, Nuttall E, Frew G, Sturrock B, Sivaloganathan H, Ladikou E, Drage S, Phillips B, Chevassut T, Eziefula A. / Clinical Medicine / 2020	34		Estudio de cohorte	2b	Tres casos de tromboembolismo refractario al tratamiento con heparina, la incidencia de TEV en un paciente hospitalizado cohorte y un estudio de casos y	Identificamos 274 confirmados (208) o probables (66) de COVID-19 y 21 pacientes (7,7 %) fueron diagnosticados de TEV.	La incidencia de TEV es alta en pacientes hospitalizados con COVID-19. Monitoreo de dímero D y los niveles de anti-factor Xa pueden ser beneficiosos para guiar administración.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
					controles para identificar los factores de riesgo asociado con TEV.		
Middeldorp S, Coppens M, Happs T, Foppen M, Vlaar A, Müller M, Bouman C, Beenen L, Kootte R, Heijmans J, Smits L, Bonta P, Van N/ J. Thromb. Haemost/ 2020	35	Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19	Estudio de cohorte unicéntrico	2b	198 pacientes hospitalizados con COVID-19.	Durante un mediana de 7 días (RIC, 3-13), 39 pacientes (20 %) fueron diagnosticados de TEV de los cuales 25 (13 %) tenían TEV sintomática, a pesar de la profilaxis de trombosis de rutina.	El riesgo observado de TEV en COVID-19 es alto, particularmente en pacientes de UCI, lo que debería conducir a un alto nivel de sospecha clínica y bajo umbral para imágenes de diagnóstico para TVP o EP.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Pooni R./ Clinical Medicine/ 2020	36	Coagulopathy in COVID-19: Determining and managing thrombotic risk in COVID-19 infection.	Estudio de cohorte	2b	274 pacientes con COVID-19 positivo	En este resumen clínico revisamos la asociación entre la infección por COVID-19 y los eventos trombóticos en salas de pacientes admitidos en los hospitales universitarios de Brighton y Sussex	De los 274 pacientes con COVID19, fueron sometidos a evaluación de dímero D para relacionar la estadística con la presencia de tromboembolismo venoso. De los cuales 21 de ellos se diagnosticaron con Tromboembolismo venoso.
Serra M./ Revista Finlay /2020	37	Las enfermedades crónicas no transmisibles y la pandemia por COVID-19.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Búsqueda de fuentes bibliográficas con las palabras clave: enfermedades no transmisibles, enfermedad crónica, infecciones por coronavirus,	En presencia de las enfermedades cardiovasculares es aún mayor el riesgo debido a que estos pacientes ya sufren de base, una afectación miocárdica y lesión vascular, así como trastornos de la coagulación.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
						coronavirus, pandemias.	
Mojerón Espinosa Ordunez Espinosa SciELO	A, A, P, A	38 Enfermedades crónicas no transmisibles y covid-19: la convergencia de dos crisis globales.	Comentario editorial / opinión de expertos	5	N/A	Se realiza búsqueda de evidencia por palabras clave: Infecciones por Coronavirus; enfermedades transmisibles; enfermedades no trasmisibles.	Menciona que las consecuencias del daño endotelial provocado de forma concomitante por las ECNT y la COVID-19 predisponen a la producción de trombosis venosas y arteriales, viscerales y periféricas, por lo que describe a la COVID-19 como una enfermedad vascular con complicaciones trombóticas
Schulman Semin Thromb Hemo/ 2020	S/	39 Coronavirus Disease 2019, Prothrombotic Factors, and Venous	Revisión sistemática de estudios observacionales	3	N/A	Revisión sistemática de la literatura publicada sobre coronavirus y su relación con empeoramiento con	En la neumonía grave por COVID-19, hay varios cambios en la dirección protrombótica, y esto se puede explicar por

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
		Thromboembolism				Tromboembolismo pulmonar.	profunda respuesta inflamatoria, así como hipoxia. muchos de los cambios son similares a los que se ven en la sepsis, pero la hipoxia es probablemente un factor agravante en COVID-19 neumonía.
Meiler S, Hamer O, Schaible J, Zeman F, Zorger N, Kleine H, Rennert J, Stroszczyński C, Poschenrieder/ Plos one/ 2020	40	Computed tomography characterization and outcome evaluation of COVID-19 pneumonia complicated by venous	Estudio retrospectivo	2a	Muestra de 50 pacientes con tromboembolismo pulmonar que se hayan detectado por angio TAC.	Se identifican factores de riesgo de cada paciente, se realizan estudios y se determina porcentaje que muestra correlación con lo estudiado en esta investigación.	El COVID-19 es una causa frecuente de neumonía complicada por tromboembolismo pulmonar.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
		thromboembolism .					
Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, Néel A, Leacomte R./ J. Thromb. Thrombolysis/2020	41	Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors	Estudio cohorte retrospectivo	2a	Todos los pacientes consecutivos con COVID-19 confirmado hospitalizados durante más de 48 h en dos centros franceses (Hospital Universitario de Nantes y Châteaubriant Hospital)	Los pacientes fueron examinados sistemáticamente por trombosis venosa profunda	Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión en el 41 % de los casos y diabetes en el 20 %. La masa corporal mediana índice fue de 27,3 kg/m ² . Se recomienda seguimiento control con dímero D por la alta relación de estos factores de riesgo de presentar tromboembolismo pulmonar.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia 5	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Díaz E, Amézaga R, Vidal P, Escapa M, Suberviola B, Serrano A et al. / MedIn / 2020	42	Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH).	Revisión Narrativa	5	N/A	Recopilación de datos de grupos de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis (GTEIS) y del grupo de trabajo de transfusiones hemoderivados (GTTH)	Se requiere aún mucha búsqueda científica para establecer el mejor camino terapéutico en pacientes COVID-19, pero resume las principales terapias empleadas en estos pacientes o bien aquellas terapias que se encuentran en estudio aún.
Shahzad S, Radford S, Siang C, Razi S./ J Thromb	43	Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving	Metaanálisis	1	Incluye 1,056 registros identificados a través de la búsqueda en la	Se realiza revisión sistemáticamente de la evidencia disponible con respecto al enfoque	Establece la triada de Virchow como fisiopatología del TEP asociado con COVID, además que se necesitan más estudios sobre la selección de

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Thrombolysis/ 2020		prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis.			base de datos: PUBMED, Google Scholar, medRxiv y SSRN.	de anticoagulación para prevenir el tromboembolismo venoso (TEV) entre los pacientes con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos.	anticoagulantes, los regímenes de dosificación, así como la monitorización en esta población de pacientes críticos con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos.
Zhang S, Li Y, Liu G, Su B./ Thrombosis journal./2021	44	Intermediate-to-therapeutic versus prophylactic anticoagulation for coagulopathy in hospitalized COVID-19 patients: a systemic review and metaanalysis	Metaanálisis	1	Incluye estudios tomados de bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane. Este metanálisis incluyó 42	Se incluyeron estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia y seguridad de la anticoagulación intermedia a terapéutica versus profiláctica en	Se demostró que la anticoagulación intermedia a terapéutica no se asoció con una menor mortalidad hospitalaria y menor incidencia de eventos trombóticos, pero aumentó el riesgo de cualquier evento hemorrágico mayor significativamente versus anticoagulación profiláctica.

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
					estudios con 28 055 pacientes hospitalizados con COVID-19 en total	pacientes hospitalizados con COVID-19.	
Jorda A, Siller J, Zeitlinger M, Jilma B, Gelbenegger G. /Clin. Pharmacol. Ther./ 2022	45	Anticoagulant Treatment Regimens in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis.	Metaanálisis	1	Se incluyen diez ensayos controlados aleatorios con abiertos con un total de 5753 pacientes.	Se evaluó la eficacia y la seguridad de la anticoagulación en dosis más altas en comparación con la anticoagulación en dosis profiláctica en pacientes con COVID-19.	En la población general del estudio, la anticoagulación en dosis más alta no se asoció con una mortalidad más baja en comparación con la anticoagulación en dosis profiláctica. Este hallazgo concuerda con las pautas actuales, que de hecho no recomiendan la administración de rutina de dosis mayores que las profilácticas de

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							anticoagulación en pacientes hospitalizados con COVID-19.
Beun R, Kusadasi, N, Sikma M, Westerink J, Huisman A./ Int J Lab Hematol/2020	46	Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2	Estudio de Cohorte	2b	Incluye 75 pacientes ingresados en UCI con infección por SARS-CoV-2, algunos de los cuales experimentaron complicaciones tromboembólicas graves.	Se realizan pruebas terapéuticas de anticoagulación en pacientes seleccionados.	Se evidencia la resistencia a la heparina en pacientes que requieren altas dosis de este agente para alcanzar el índice de TTPa objetivo o aquellos que definitivamente no logran normalizarlo y no se alcanza una coagulación adecuada.
Siang C, Sangarran D, Shahzad S./ J	47	The effect of higher-intensity dosing of	Metaanálisis	1	Se analizaron ocho ensayos controlados	Se realizó una búsqueda bibliográfica	Este metaanálisis no reveló diferencias significativas en las probabilidades de mortalidad,

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Infect Chemother./ 2022		anticoagulation on the clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized controlled trials.			aleatorios, con un total de 5405 pacientes hospitalizados con COVID-19.	sistemática en bases de datos electrónicas para identificar ensayos controlados aleatorios que compararan los resultados clínicos entre la anticoagulación intermedia/terapéutica y la anticoagulación profiláctica	pero sí una reducción estadísticamente significativa en las probabilidades de desarrollo de eventos tromboticos, y un aumento significativo de las probabilidades de desarrollar hemorragia mayor con el uso de anticoagulación intermedia/terapéutica, en relación con la anticoagulación profiláctica.
Visser C, Biedermann J, Nierman M, Van der Meer F, Gulpen A, Moors Y, Cannegieter S,	48	The Immediate Effect of COVID-19 Vaccination on Anticoagulation Control in Patients	Estudio cruzado de cohorte de casos.	2b	Se incluyeron un total de 3.148 usuarios ambulatorios de Antagonistas	Se tomaron los 3148 pacientes y se distribuyeron según factores predisponentes, y se evaluó la clínica	La vacuna contra COVID-19 BNT162b2 se asoció con un efecto negativo inmediato sobre la anticoagulación control en pacientes tratados con AVK, por lo que es

Autor¹/Revista² Año³/	Ref⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Lijfering, Kruip M/ Thromb Haemost/ 2022		Using Vitamin K Antagonists			de vitamina K (AVK), con una edad media de 87 años.	desarrollada tras la vacunación aún en pacientes estables.	recomendable monitorizar el INR poco después de la vacunación, incluso en pacientes estables.
Arbillaga A, Lista A, Alcaraz V, Escudero R, Herrero B, Balaña A et al./ SEPAR/2021	49	Fisioterapia respiratoria post-COVID-19 algoritmo de decisión terapéutica.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se consultan distintas fuentes bibliográficas y se propone un algoritmo de decisión terapéutica basado en pruebas de evaluación validadas y objetivas de las posibles manifestaciones clínicas del paciente.	Se propone un algoritmo de decisión terapéutica basado en una evaluación exhaustiva y en la elección, adaptación y aplicación de la intervención centrada en la persona y en sus patologías de base.
García M, Jaén C, Hernández S,	50	Recomendaciones para la	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se realiza la búsqueda	Se desarrollan una serie de medidas a tomar en cuenta para

Autor ¹ /Revista ² Año ³ /	Ref ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Poveda E, Lozano C./ An Sist Sanit Navar/2022		rehabilitación respiratoria extrahospitalaria en pacientes con COVID persistente				bibliográfica en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Web of Science, Scopus, Dialnet, Cochrane Library y PEDro	una exitosa rehabilitación extrahospitalaria en pacientes que inclusive estaban en condición crítica en UCI, sin dejar de lado que una buena evaluación del entorno del paciente en cuanto a capacidades y recursos permitirá un mejor manejo en esta condición posterior a secuelas del COVID.
Cerna R, Vélez A, Luzquiños D, Montesinos M, Valdivia L, Tang R. / Rev Fac Med Hum / 2021.	51	Recomendaciones para la rehabilitación de pacientes adultos con COVID-19.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se consultó en bases de datos y portales utilizando los siguientes términos y sus equivalentes: SARS-CoV2, COVID-19,	En este estudio se obtuvo como resultado que las intervenciones de rehabilitación son recursos esenciales e indispensables para el tratamiento multidisciplinario de pacientes adultos con COVID-19, a pesar

Autor¹/Revista² Año³/	Ref⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia⁵	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
						rehabilitación, fisioterapia.	de la baja calidad de la evidencia disponible.