

# Caracterización clínica, diagnóstica y pronóstica de los pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar antes y durante la COVID-19

## *Clinical, Diagnostic and Prognostic Characterization of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Before and During COVID-19*

INGRID APONTE<sup>1</sup>, NICOLÁS TABOADA<sup>1</sup>, DIANA M. FIERRO<sup>1</sup>, LUZ A. VERONESI<sup>2</sup>, DIANA C. CORAL<sup>2</sup>, JOHN J. SPROCKEL<sup>2,3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una patología frecuente, que genera repercusiones hemodinámicas importantes y alta tasa de mortalidad, con alta incidencia en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

**Objetivo:** Caracterizar el comportamiento clínico, de diagnóstico y pronóstico de los pacientes con sospecha de TEP antes y durante la pandemia de SARS-CoV-2.

**Metodología:** Estudio de cohorte prospectiva de pacientes adultos llevados a angiotomografía de tórax por sospecha de TEP durante dos periodos de tiempo: a) pre-COVID-19: junio de 2018 a diciembre de 2019, y b) COVID-19: junio a diciembre de 2020. Se condujeron análisis bivariados y se construyeron curvas ROC calculando las áreas bajo la curva para el diagnóstico de TEP del dímero D y las reglas de predicción clínica.

**Resultados:** Se incluyeron 302 pacientes pre COVID-19 y 55 pacientes con COVID-19. El dímero D muestra un desempeño moderado para diagnóstico del TEP con AUC: 0,73 (IC 95% 0,62-0,84) en fase pre-COVID-19 vs. 0,75 (IC95% 0,58-0,92) en fase COVID-19. Las áreas bajo la curva de cada una de las reglas de predicción clínica tuvieron un desempeño moderado a bajo en la fase pre-COVID-19 (AUC: 0,623 a 0,697), frente a una no discriminatoria en la fase COVID-19 (0,355 a 0,450).

**Conclusiones:** Los factores de riesgo tradicional fueron poco prevalentes en pacientes con COVID-19 y TEP. Aunque el dímero D fue más alto en aquellos con TEP, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las reglas de predicción clínicas para el diagnóstico de TEP mostraron un bajo poder discriminativo en pacientes con COVID-19.

**Palabras clave:** Embolismo pulmonar - Dímero D - virus SARS-CoV-2 - COVID-19 - Diagnóstico

### ABSTRACT

**Background:** Pulmonary embolism (PE) is a frequent disease generating important hemodynamic effects and high mortality rate, with great incidence in coronavirus disease (COVID-19).

**Objective:** The aim of this study was to characterize the clinical, diagnostic, and prognostic behavior of patients with suspected PE before and during the SARS-CoV-2 pandemic.

**Methods:** A prospective cohort study of adult patients with suspected PE undergoing computed tomography pulmonary angiography was carried out during two periods: a) the pre-COVID-19 phase: June 2018 to December 2019, and b) during the COVID-19 phase: June to December 2020. Bivariate analyses were conducted and ROC curves were built calculating the areas under the curve (AUC) for D-dimer PE diagnosis and clinical prediction rules.

**Results:** Three-hundred and two pre-COVID-19 patients and 55 patients with COVID-19 were included in the study. D-dimer showed a moderate performance for the diagnosis of PE, with AUC 0.73 (95% CI 0.62-0.84) in pre-COVID-19 phase vs. 0.75 (95% CI 0.58-0.92) in COVID-19 phase. The AUC of each of the clinical prediction rules had moderate to low performance in the pre-COVID-19 phase (AUC 0.623 to 0.697), with a non-discriminatory AUC in the COVID-19 phase (0.355 to 0.450).

**Conclusions:** Traditional risk factors were poorly prevalent in patients with COVID-19 and PE. Although D-dimer was higher in those with PE, the difference was not statistically significant. Clinical prediction rules for PE diagnosis showed low discriminative power in COVID-19 patients.

**Key word:** Pulmonary embolism, D-dimer, SARS-CoV-2, COVID-19, Diagnosis

### INTRODUCCIÓN

Un componente central en la determinación de la morbimortalidad de la pandemia por SARS-CoV-2, recono-

cido desde los inicios de su presentación es el estado hipercoagulable asociado, en especial el desarrollo de tromboembolismo pulmonar (TEP), que presenta una incidencia del 20 al 30% en los individuos hospitaliza-

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:257-264. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i4.20534>

Recibido: 13/06/22 - Aceptado: 08/03/22

Dirección para separatas: John Jaime Sprockel Díaz E-mail: [jjsprockel@fucsahud.edu.co](mailto:jjsprockel@fucsahud.edu.co) - Dirección: Calle 10 N° 18-75 Hospital de San José - Te: 3184009973

<sup>1</sup> Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Hospital de San José de Bogotá - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Servicio de Medicina Interna - Hospital de San José de Bogotá

<sup>3</sup> Instituto de investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

dos evaluados mediante angiografías pulmonares por tomografía computarizada (AngioTC de tórax). (1, 2)

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos pueden ser descritos siguiendo los componentes de la tríada de Virchow. (3) En primer lugar, la presencia de un estado de hipercoagulabilidad inducida por una tormenta de citoquinas que ha sido explicada por un síndrome de activación de macrófagos, (4) luego la lesión endotelial, que ha sido propuesta tras informarse niveles elevados de factor von Willebrand y factor VIII (5) y, por último, estasis del flujo sanguíneo, relacionada con los altos niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP) que son recomendados para la ventilación con parámetros protectores, y la restricción de líquidos. (3)

Los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) grave presentan ciertas características que suponen un desafío para la evaluación diagnóstica con respecto a las situaciones habituales. (6) En primera instancia, los síntomas del TEP pueden imitar o superponerse con los de la infección por COVID-19; por otro lado, el estado hiperinflamatorio se acompaña de elevaciones de los niveles del dímero D. (3) Asociado a esto, las preocupaciones por una posible exposición del personal conllevan a que no se obtengan fácilmente las pruebas de diagnóstico con la celeridad debida, como podría ocurrir con la AngioTC de tórax o el ecocardiograma.

Por lo anteriormente expuesto, el presente trabajo busca caracterizar el comportamiento clínico, de diagnóstico y pronóstico de los pacientes con sospecha de TEP antes y durante la pandemia de SARS-CoV-2, haciendo una consideración especial sobre la precisión diagnóstica del dímero D y las reglas de predicción clínica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectiva en el que se incluyeron pacientes hospitalizados en urgencias o sala general a los que se les hubiera realizado una angiografía pulmonar por tomografía computarizada (AngioTC de tórax) por sospecha de embolismo pulmonar en el Hospital San José de Bogotá (Colombia). La cohorte estuvo dividida en dos periodos de tiempo: a) fase pre-COVID-19, junio de 2018 a diciembre de 2019, y b) fase COVID-19, junio 2020 a diciembre de 2020. Durante esta fase se incluyeron solo pacientes con diagnóstico confirmado de infección por COVID-19 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para SARS-CoV-2. Se excluyeron los casos con información incompleta para las variables del estudio.

Se llevó a cabo la identificación de los pacientes a partir de la revista clínica diaria de medicina interna y de los listados de pacientes sometidos a AngioTC de tórax en el servicio de Radiología. Luego se llevó a cabo la entrevista de los pacientes con el fin de obtener su firma autorizando el uso de sus datos en la investigación de acuerdo con la ley de Habeas Data. Se procedió a diligenciar un formato de recolección virtual en el que se incluía los datos demográficos, presentación clínica, factores de riesgo, examen físico, laboratorio e imágenes, así como los eventos clínicos intrahospitalarios.

## Definición de eventos

Fueron tenidos en consideración los traslados a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad intrahospitalaria de acuerdo con lo consignado en la historia clínica.

## Modelos de predicción clínica

Se llevó a cabo el cálculo de las siguientes reglas de predicción clínica de acuerdo con los datos de la historia clínica:

1. Criterios de Wells para TEP: (7) evalúa siete características clínicas de acuerdo con un sistema de puntuación que divide los pacientes en tres niveles de probabilidad en el modelo original, que posteriormente fue simplificado a dos clases, probable y no probable. Se tuvo en cuenta la clasificación mediante las dos formas de clasificación.
2. Puntuación de Ginebra para TEP: (8) sistema que evalúa ocho características clínicas para clasificar la probabilidad preprueba del TEP.
3. Regla PERC: (9) sistema para la exclusión clínica del TEP basado en la ausencia de ocho características clínicas.

## Modelos de predicción de eventos

No aplica.

## Protocolo de adquisición de las imágenes

Mediante un tomógrafo Toshiba AQUILION PRIME multi-detector de 80 canales, se practicaron cortes axiales del tórax, desde el opérculo torácico hasta el hemiabdomen superior, posterior a la administración de medio de contraste, con reconstrucciones multiplanares; Una vez obtenida la imagen se realizó la lectura por un médico radiólogo.

## Dímero D

La prueba fue realizada mediante el reactivo D-Dimer HS 500 del laboratorio Werfen procesada en el equipo ACL TOP500. Tiene un límite de detección de 203 ng/mL con un límite superior del rango en 500 ng/mL.

## Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas con medias y desviación estándar para las medidas de tendencia central, medianas y rango intercuartilo para las medidas de dispersión según su distribución. Las variables cualitativas fueron presentadas con frecuencias absolutas y relativas. Se efectuó análisis bivariado mediante T de Student o prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y Chi cuadrado para las variables cualitativas, definiendo diferencia estadística significativa con una probabilidad  $<0,05$ .

Se graficaron los resultados del dímero D de los dos periodos de tiempo mediante un gráfico de caja. Se construyeron curvas ROC con respecto al diagnóstico de TEP mediante AngioTC de tórax para los diferentes valores de dímero D, y las puntuaciones de las reglas de predicción clínica Wells, Ginebra y PERC, y se calcularon las áreas bajo la curva (AUC) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%); además, se obtuvo el valor de corte óptimo para el dímero D mediante la prueba de Youden. El análisis de los datos se realizó en el software SPSS 24® y en el programa R versión 4.0.2 (R Foundation, Vienna, Austria) usando los paquetes "pROC", "ROCit" y "cutpointr".

## Consideraciones éticas

El presente estudio contó con la aprobación del comité de ética e investigaciones del Hospital San José de Bogotá y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Numero de protocolo: 1201-3739-64. Aunque no se consideró que se requiriera firmar un consentimiento informado, si fue necesaria la autorización para el uso de los datos según la ley

nacional de habeas data. Ante la situación de la pandemia por infección por COVID-19 se siguieron los protocolos de aislamiento y protección personal derivados de los protocolos institucionales.

## RESULTADOS

La población total del estudio estuvo constituida por 357 pacientes que fueron evaluados mediante AngioTC de

tórax bajo sospecha de TEP, 55 de ellos casos confirmados de infección por COVID-19 y 302 de la fase pre-COVID-19.

Las características clínicas de los pacientes se encuentran resumidas en las tablas 1 y 2. Los pacientes de la fase pre-COVID-19 tuvieron una media de 59,6 ± 17,7 años, 173 eran de sexo femenino (57,3%), el 89,4% presentaba disnea (n = 270) y el 39,7% manifestó dolor torácico (n = 120). El 30,5% padecía de cáncer (n = 92), el 14,2% tenía historia de trombosis venosa

**Tabla 1.** Características clínicas de la población evaluada

Característica	FASE PRE-COVID-19			FASE COVID-19			Valor p*
	Todos los llevados a AngioTC de tórax (n = 302)	TEP descartado (n = 212)	TEP confirmado (n = 90)	Todos los llevados a AngioTC de tórax (n = 55)	TEP sospechoso (n = 43)	TEP confirmado (n = 12)	
Edad en años, promedio (DE)	59,61 (17,69)	59,86 (18,26)	59,01 (16,36)	60,86 (15,97)	61,12 (16,18)	60,00 (15,89)	0,937
Sexo femenino, n (%)	173 (57,3)	90 (42,5)	51 (56,7)	27 (48,2)	19 (44,2)	8 (61,5)	0,315
Comorbilidades, n (%)							
Enfermedad trombo-embólica	43 (14,2)	23 (10,8)	20 (22,2)	2 (3,6)	2 (4,7)	0 (0,0)	–
Falla cardíaca	40 (13,2)	33 (15,6)	7 (7,8)	3 (5,4)	3 (7,0)	0 (0,0)	–
Enfermedad pulmonar crónica	51 (16,9)	40 (18,9)	11 (12,2)	6 (10,7)	5 (11,6)	1 (7,7)	–
Diabetes	51 (16,9)	40 (18,9)	11 (12,2)	4 (7,1)	3 (7,0)	1 (7,7)	–
Hipertensión arterial	128 (42,4)	93 (43,9)	35 (38,9)	23 (41,1)	19 (44,2)	4 (30,8)	0,692
Cáncer	92 (30,5)	67 (31,6)	25 (27,8)	1 (1,8)	1 (2,3)	0 (0,0)	–
Trombofilia	6 (2,0)	3 (1,4)	3 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Enfermedad autoinmune	20 (6,6)	14 (6,6)	6 (6,7)	3 (5,4)	2 (4,7)	1 (7,7)	0,846
Enfermedad cerebrovascular	6 (2,0)	5 (2,4)	1 (1,1)	1 (1,8)	1 (2,3)	0 (0,0)	–
Obesidad	9 (3,0)	5 (2,4)	4 (4,4)	4 (7,1)	2 (4,7)	2 (15,4)	0,705
Otros factores de riesgo, n (%)							
Inmovilización por más de tres días	63 (20,9)	48 (22,6)	15 (16,7)	3 (5,4)	1 (2,3)	2 (15,4)	0,846
Cirugía reciente	50 (16,6)	34 (16,0)	16 (17,8)	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (7,7)	0,923
Parálisis de extremidades	3 (1,0)	2 (0,9)	1 (1,1)	1 (1,8)	1 (2,3)	0 (0,0)	–
Presentación clínica, n (%)							
Hemoptisis	22 (7,3)	16 (7,5)	84 (93,3)	2 (3,6)	1 (2,3)	1 (7,7)	0,846
Disnea	270 (89,4)	186 (87,7)	6 (6,7)	54 (96,4)	0 (0,0)	11 (84,6)	0,295
Dolor Torácico	120 (39,7)	76 (35,8)	44 (48,9)	12 (21,4)	10 (23,3)	2 (15,4)	0,359
Síncope	11 (3,6)	5 (2,4)	6 (6,7)	3 (5,4)	2 (4,7)	1 (7,7)	–
Hallazgos al examen físico							
Frecuencia cardíaca, promedio (DE)	92,96 (18,90)	92,07 (18,99)	95,06 (18,60)	89,04 (29,71)	89,57 (21,18)	87,31 (19,85)	0,255
Frecuencia respiratoria, promedio (DE)	21,46 (10,07)	20,73 (7,17)	23,19 (14,75)	20,38 (3,84)	20,49 (3,95)	20,00 (3,55)	0,767
Saturación de oxígeno, promedio (DE)	88,42 (9,41)	88,90 (7,75)	87,26 (12,51)	88,35 (7,20)	88,67 (6,18)	87,17 (10,32)	0,293
Sibilancias, n (%)	16 (5,3)	14 (6,6)	2 (2,2)	5 (8,9)	5 (11,6)	0 (0,0)	–
Edema unilateral pierna	22 (7,3)	15 (7,1)	7 (7,8)	2 (3,6)	1 (2,3)	1 (7,7)	0,546
Dolor a la palpación profunda extremidad inferior	18 (6,0)	10 (4,7)	8 (8,9)	1 (1,8)	1 (2,3)	1 (7,7)	0,231

\*Diferencia entre las poblaciones con diagnóstico final de TEP antes y durante el COVID-19. DE: desviación estándar

**Tabla 2.** Resultados de laboratorio, reglas de predicción clínica y desenlaces clínicos en los pacientes evaluados para confirmar la presencia de tromboembolismo pulmonar

Característica	FASE PRE-COVID-19			FASE COVID-19			Valor p*
	Todos los llevados a AngioTC de tórax (n = 302)	TEP descartado (n = 212)	TEP confirmado (n = 90)	Todos los llevados a AngioTC de tórax (n = 55)	TEP sospechoso (n = 43)	TEP confirmado (n = 12)	
Laboratorios							
Dimero D, mediana (RIC)	2205 (3885)	1483 (3274)	3951 (11377)	1698 (4272)	1538 (2774)	5112 (16513)	0,794
Escalas de riesgo							
Wells original	3,59 (2,11)	3,19 (2,09)	4,53 (1,84)	3,55 (1,29)	3,61 (1,19)	3,34 (1,59)	0,026
TEP alta probabilidad, n (%)	90 (29,8)	129 (60,8)	83 (92,2)	23 (41,8)	19 (44,2)	4 (33,3)	0,655
Wells simplificado	1,95 (1,01)	1,80 (1,02)	2,32 (0,89)	1,57 (0,70)	1,56 (0,70)	1,62 (0,76)	0,010
TEP probable, n (%)	119 (39,4)	129 (60,8)	54 (60,0)	26 (47,3)	20 (46,5)	6 (50,0)	0,173
Ginebra original puntaje	6,32 (2,22)	6,04 (2,23)	6,96 (2,05)	4,30 (2,19)	4,42 (2,06)	3,92 (2,62)	0,003
TEP probabilidad baja, n (%)	29 (9,6)	25 (11,8)	4 (4,4)	21 (38,2)	13 (30,2)	8 (66,7)	0,054
TEP probabilidad intermedia, n (%)	264 (87,4)	182 (85,8)	82 (91,1)	32 (58,2)	29 (67,4)	3 (25,0)	0,331
TEP probabilidad alta, n (%)	7 (2,3)	3 (1,4)	4 (4,4)	2 (3,6)	1 (2,3)	1 (8,3)	0,845
PERC puntaje	2,39 (0,97)	2,25 (0,97)	2,72 (0,89)	2,11 (0,80)	2,09 (0,71)	2,15 (1,06)	0,072
TEP probabilidad alta, n (%)	295 (97,7)	206 (95,3)	89 (98,9)	55 (100,0)	43 (100,0)	12 (100,0)	-
PESI puntaje original	-	-	107,9 (31,7)	-	-	89,4 (18,9)	0,011
Eventos clínicos							
Ingreso a cuidados intensivos, n (%)	35 (11,6)	18 (6,0)	17 (5,6)	33 (10,9)	24 (55,8)	9 (69,2)	0,001
Muerte, n (%)	13 (5,6)	11 (3,6)	5 (1,7)	9 (3,0)	9 (20,9)	0 (0,0)	0,900

\*Diferencia entre las poblaciones con diagnóstico final de TEP antes y durante el COVID-19

RIC: rango intercuartílico

(n = 43), el 6,6% padecía de alguna enfermedad autoinmune (n=20) y solo hubo 3 mujeres gestantes. Noventa pacientes fueron diagnosticados con TEP (29,8%); la localización más común del defecto fue a nivel de las ramas lobares de la arteria pulmonar (43,2%).

A 27 pacientes se les midió el dímero D (27,2%), y se obtuvo una mediana de 3951 (RIC 11 377) ng/dL (tabla 2). La troponina presentó una mediana de 12 (RIC 25) ng/dL. El promedio de la hemoglobina fue  $13,3 \pm 2,8$  g/dL. Por su parte la creatinina registro un promedio de  $0,77 \pm 0,17$  mg/dL; la media del tiempo de protrombina fue de  $12,4 \pm 0,73$  segundos y para la tromboplastina fue de  $35,8 \pm 14,7$  segundos. Ninguno de los pacientes con diagnóstico de TEP falleció.

De los 55 pacientes del grupo COVID-19, la media de edad fue  $60,9 \pm 16,0$  años, 27 eran de sexo femenino (48,2%), el 96,4% presentaba disnea y el 21,4% se manifestó con dolor torácico. El 1,8% tuvo historia de cáncer y 3,6% trombosis venosa, un 5,4% padecía de alguna enfermedad autoinmune, y no se incluyeron mujeres en gestación (Tabla 1).

En la Figura 1 se muestra un gráfico de caja (*box-plot*) que revela que en la fase de COVID-19 la mediana de dímero D fue más alta en los pacientes confirmados con TEP que en aquellos sin la patología, mientras que en la fase previa no hubo diferencia significativa entre los pacientes con y sin TEP.

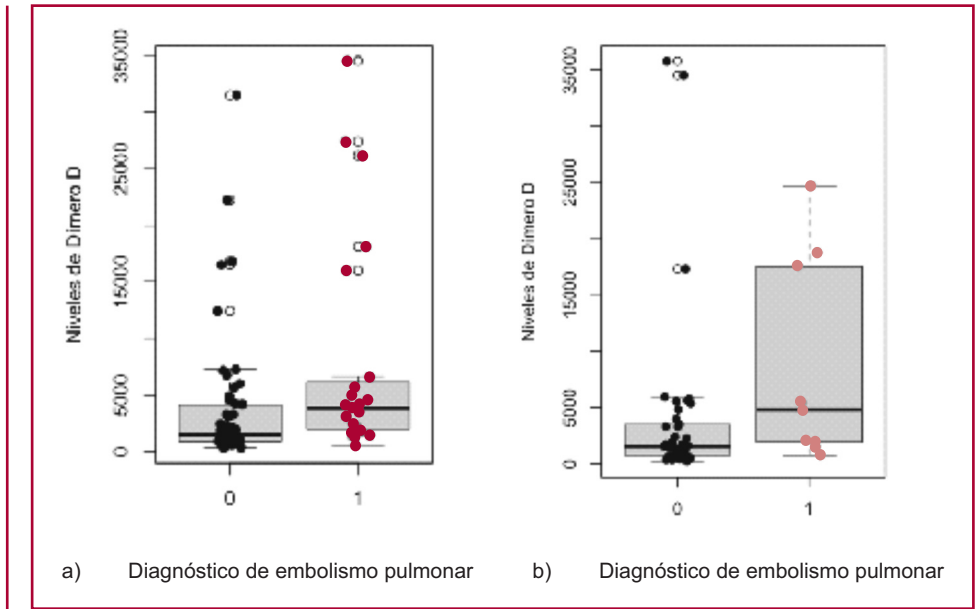
La curva ROC para el desempeño diagnóstico de TEP de los niveles de dímero D se presenta en la Figura 2, con un desempeño moderado, similar en ambas fases: un AUC 0,73 (IC95% 0,62-0,84) en la fase pre-COVID-19 contra 0,75 (IC95% 0,58-0,92) en la fase COVID-19. El valor de corte óptimo calculado mediante la prueba de Youden fue de 23 850 pg./mL en la fase COVID-19 contra 19 460 pg./mL en la fase pre-COVID-19.

La Figura 3 y la Tabla 3 presentan las AUC de cada una de las reglas de predicción clínica pretest con sus respectivos IC95% en ambas fases del estudio: en la fase pre-COVID-19 el desempeño fue moderado a bajo (AUC 0,623 a 0,697), mientras que en la fase COVID-19 no fue discriminatoria (AUC 0,355 a 0,450). La mejor capacidad de discriminación la obtuvo el puntaje Wells con un AUC en la fase pre-COVID-19 0,697 (IC95%0,635-0,760).

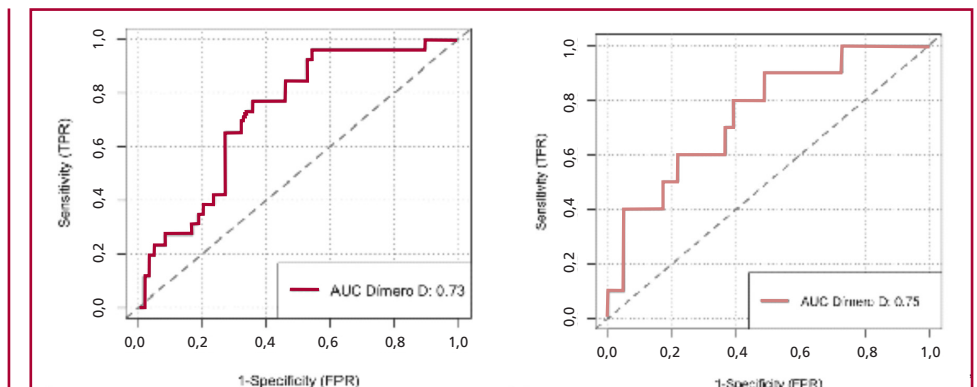
El puntaje PESI fue inferior en el grupo COVID-19 ( $90,00 \pm 18,95$  versus  $107,88 \pm 31,65$ ), encontrándose diferencia significativa entre estos ( $p = 0,001$ ).

El traslado a cuidados intensivos fue mayor en los pacientes con infección por COVID-19, 69,2% versus 18,9% ( $p = 0,001$ ). La mortalidad intrahospitalaria fue del 5,6% (n = 5) en pacientes pre-COVID-19 y 0% en el periodo de COVID-19 ( $p = 0,90$ ).

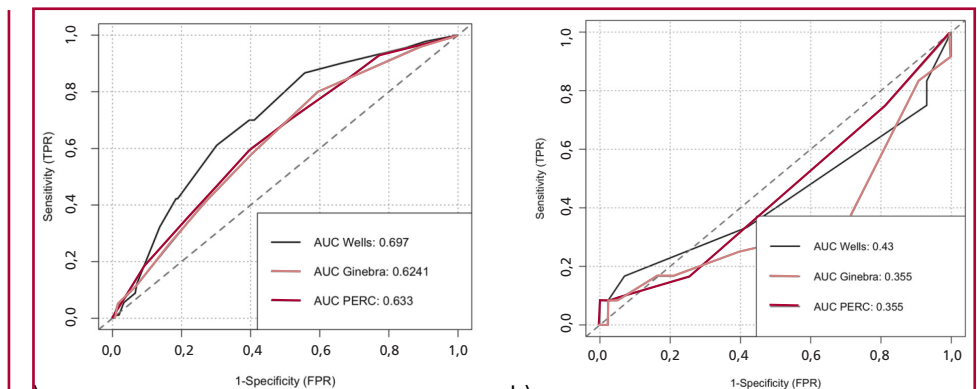
**Fig. 1.** Gráfico de cajas con los niveles de dímero D entre los pacientes llevados a angiografía pulmonar por tomografía que fueron diagnosticados (1) o no (0) con embolismo pulmonar. a) fase pre-COVID-19, b) fase COVID-1



**Fig. 2.** Curvas ROC para los niveles del dímero D en el diagnóstico del embolismo pulmonar en pacientes llevados a angiografía pulmonar por tomografía. a) fase pre-COVID-19, b) fase COVID-19



**Fig. 3.** Curvas ROC de las diversas reglas de predicción clínica en el diagnóstico del embolismo pulmonar en pacientes llevados a angiografía pulmonar por tomografía. a) fase pre-COVID-19, b) fase COVID-19



Regla de Predicción	Fase pre-COVID-19		Fase COVID-19	
	AUC	IC del 95%	AUC	IC del 95%
Wells original	0,697	0,635-0,760	0,434	0,231-0,637
Ginebra original	0,624	0,558-0,690	0,355	0,448-0,843
PERC	0,633	0,570-0,696	0,450	0,275-0,624

**Tabla 3.** Resultados de las áreas bajo la curva ROC de cada una de las reglas de predicción clínica pretest con sus respectivos intervalos de confianza en ambas fases del estudio

## DISCUSIÓN

Dado que los síntomas de TEP se superponen en gran medida con los de la COVID-19 bajo el contexto de un estado inflamatorio, protrombótico por la disfunción endotelial, e hipercoagulabilidad, suele ser necesaria la evaluación diagnóstica de los pacientes en la búsqueda de esta complicación. (3) El presente trabajo expone una tendencia hacia una disminución no significativa en la tasa de diagnóstico del TEP desde el 29,8% en el periodo pre-COVID-19 al 21,8% en el periodo COVID-19 en los pacientes estudiados, condición que podría ser atribuida a un menor umbral clínico para la prescripción de la AngioTC de tórax ante los síntomas, y el reconocimiento del TEP como una complicación frecuente e importante, así como a la dificultad de interpretación del dímero D elevado en esta población, subestimando su verdadera incidencia. (10) Otros estudios han reportado incidencias similares, como los del grupo de Grillet con un 23% (23 de 100 pacientes) (1) y Poyiadji con 22% (72 de 377); (11) un reporte muy bajo fue el de Fauvel et al. en una cohorte multicéntrica de 24 hospitales franceses, con 8,3% (103 de 1240). (12) El caso opuesto se da en varios otros estudios con una incidencia superior, tales como el de Léonard-Lorant et al. con 30% (32 de 106 pacientes) (2), Ventura-Díaz et al. con 30% (72 de 242), (13) Ramadan et al. con 28,7% (47 de 367) (14) y el de Ooi et al. con 38% (32 de 84). (15)

En los dos periodos evaluados, predominó el sexo femenino entre los pacientes en que fue diagnosticado el TEP, (56,7% en la fase pre-COVID-19 vs 61,5%, en el periodo COVID-19), sin diferencia estadísticamente significativa. Los estudios en la población indican que comúnmente, las mujeres son más afectadas. (16,17). Este hallazgo no ha sido repetido en ninguno de los estudios reportados anteriormente ni en las revisiones sistemáticas (18). Los factores de riesgo tradicionales (trombosis previa, cirugías mayores e inmovilización) no mostraron una relación con el desarrollo de TEP, de forma similar a lo documentado por el trabajo del grupo de Fauvel et al. (12)

Se documentaron consistentemente niveles más altos de dímero D en los pacientes en los que se confirmó la presencia de TEP respecto de aquellos en que se descartó, tanto en la fase pre-COVID-19 (medianas de 3951 vs. 1483  $\mu\text{g/L}$ ,  $p = 0,001$ ), como en la fase CO-

VID-19 (medianas de 5112 vs. 1538 vs  $\mu\text{g/L}$ ,  $p = 0,014$ ). El grafico de cajas confirma este hallazgo, aunque con cierta superposición de valores entre ambos grupos (figura 1). Una revisión sistemática que incluyó 11 estudios con 567 pacientes encontró que los niveles de dímero D fueron más altos en pacientes con TEP (7625  $\mu\text{g/L}$ ) que en aquellos sin TEP (1750  $\mu\text{g/L}$ ) (18). En nuestro estudio se documentó un resultado del AUC similar en ambos periodos evaluados (0,73 en fase pre-COVID-19 y 0,75 en el grupo COVID-19); dicho reporte es el mismo que se documentó en la revisión sistemática ya nombrada con 0,737, mientras que el valor de corte óptimo encontrado de 23 850  $\mu\text{g/L}$  fue bastante elevado en comparación con el reportado en la revisión, de 4453  $\mu\text{g/L}$ . (18)

Se encontró un bajo rendimiento de las reglas de predicción clínica en los pacientes hospitalizados por infección por COVID-19, un AUC de 0,434 para el Wells original, 0,355 para el Ginebra y 0,450 para la regla PERC. Este hallazgo ya había sido sugerido para pacientes en condición crítica en varios ensayos clínicos. (19-21) Dos trabajos que evaluaron este aspecto en pacientes hospitalizados por infección por COVID-19 y llevados a AngioTC de tórax encontraron que las puntuaciones de Wells y Ginebra no mostraron ningún valor predictivo para la aparición de TEP, ya sea que se considerara un punto de corte estándar o ajustado por edad. (22, 23)

No hubo casos de mortalidad en el grupo de pacientes con infección por COVID-19 en los que se diagnosticó un TEP, resultado que pudiera ser atribuido a la identificación de casos más leves (PESI más bajo) tras una evaluación diagnóstica más cuidadosa en esta población. Se reconoce que en los pacientes con infección por COVID-19, la presencia de complicaciones embólicas se asocia con un franco aumento de la mortalidad, llegando a encontrarse un OR de 1.74 (IC95% 1,01-2,98,  $p = 0,04$ ) en un metaanálisis que incluyó 42 estudios con 8271 pacientes. (24) Se pudo documentar un alto requerimiento de traslado a cuidados intensivos en los pacientes con infección por COVID-19, siendo más notorio este hallazgo en los que se diagnosticó TEP (69% de los casos requirieron cuidados intensivos); esto contrasta con un estudio que no encontró una diferencia significativa en los ingresos a la UCI, la necesidad de intubación o la duración de la intubación entre los pacientes que desarrollaron TEP, y en que el 72% (52

de 72) de los TEP se diagnosticaron en pacientes que no requirieron atención en Cuidados críticos. (11)

### Limitaciones

El presente estudio presenta varias limitaciones: el carácter unicéntrico determina la imposibilidad de poder generalizar los resultados a otras poblaciones y presenta el riesgo de selección, además de infravalorar la verdadera incidencia del TEP dado que no se realizó AngioTC de tórax sistemáticamente a todos los pacientes con infección por COVID-19 hospitalizados. Por otro lado, el pequeño número de pacientes limitó el poder en la determinación de las diferencias significativas entre los grupos evaluados. Consideramos como fortaleza la posibilidad de contar con un registro histórico de pacientes llevados a AngioTC de tórax que pudo servir de comparador para el comportamiento antes y durante la pandemia.

### CONCLUSIONES

Los factores de riesgo tradicional fueron poco prevalentes en los pacientes con COVID-19 y diagnóstico confirmado de TEP. Aunque hubo una tendencia a niveles de dímero D más altos entre aquellos con TEP confirmado, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las reglas de predicción clínicas habitualmente aplicadas al diagnóstico del TEP mostraron un bajo poder discriminativo en los pacientes con COVID-19.

### Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

### Financiamiento del proyecto

No se recibió financiamiento de ninguna fuente para la planeación, conducción ni escritura del presente estudio.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology* 2020;296:E186-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>
2. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pautz C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology* 2020;296:E189-91. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>
3. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Dorschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020;158:1143-63. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
4. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95:1578-89. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>
5. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* 2020;190:62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>
6. Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, Davis GA, Giri JS, Horowitz J, et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Position Paper From the National PERT Consortium. *Chest* 2020;158:2590-601. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2064>
7. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010>
8. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004>
9. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:1247-55. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00790.x>
10. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
11. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Haddad MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology* 2020;297:E335-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201955>
12. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020;41:3058-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500>
13. Ventura-Díaz S, Quintana-Pérez JV, Gil-Boronat A, Herrero-Huertas M, Gorospe-Sarasúa L, Montilla J, et al. A higher D-dimer threshold for predicting pulmonary embolism in patients with COVID-19: a retrospective study. *Emerg Radiol* 2020;27:679-89. <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01859-1>
14. Ramadan L, Koziatek CA, Caldwell JR, Pecoriello J, Kuhner C, Subaiya S, et al. Pulmonary thromboembolism in COVID-19: Evaluating the role of D-dimer and computed tomography pulmonary angiography results. *Am J Emerg Med* 2021;46:786-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.08.096>
15. Ooi MWX, Rajai A, Patel R, Gerova N, Godhamgaonkar V, Liong SY. Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography - Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer. *Eur J Radiol* 2020;132:109336. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109336>
16. Courtney DM, Kline JA, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Nordenholz KE, et al. Clinical features from the history and physical examination that predict the presence or absence of pulmonary embolism in symptomatic emergency department patients: results of a prospective, multicenter study. *Ann Emerg Med* 2010;55:307-315. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.11.010>
17. Venkatesh AK, Kline JA, Courtney DM, Camargo CA, Plewa MC, Nordenholz KE, et al. Evaluation of pulmonary embolism in the emergency department and consistency with a national quality measure: quantifying the opportunity for improvement. *Arch Intern Med* 2012;172:1028-32. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1804>
18. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2021;298:E70-80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557>
19. Ollenberger GP, Worsley DF. Effect of patient location on the performance of clinical models to predict pulmonary embolism. *Thromb Res* 2006;118:685-90. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.11.011>

20. Katsios C, Donadini M, Meade M, Mehta S, Hall R, Granton J, et al. Prediction scores do not correlate with clinically adjudicated categories of pulmonary embolism in critically ill patients. *Can Respir J* 2014;21:36-42. <https://doi.org/10.1155/2014/296161>
21. Girardi AM, Bettiol RS, Garcia TS, Ribeiro GLH, Rodrigues ÉM, Gazzana MB, et al. Wells and Geneva Scores Are Not Reliable Predictors of Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients: A Retrospective Study. *J Intensive Care Med* 2020;35:1112-7. <https://doi.org/10.1177/0885066618816280>
22. Porfida A, Mosoni C, Talerico R, Porceddu E, Lupascu A, Tondi P, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Which Diagnostic Algorithm Should We Use? *Front Cardiovasc Med* 2021;8:714003. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.714003>
23. Silva BV, Jorge C, Plácido R, Mendonça C, Urbano ML, Rodrigues T, et al. Pulmonary embolism and COVID-19: A comparative analysis of different diagnostic models performance. *Am J Emerg Med* 2021;50:526-31. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.004>
24. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020;29:100639. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>