

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19 :
características clínica y factores predictivos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Santiago de Cossío Tejido

DIRIGIDA POR

María del Carmen Díaz Pedroche

Madrid

© Santiago de Cossío Tejido, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASOCIADO A
COVID-19. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
FACTORES PREDICTIVOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Santiago de Cossío Tejido

DIRECTORA:

María del Carmen Díaz Pedroche

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASOCIADO A
COVID-19. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
FACTORES PREDICTIVOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Santiago de Cossío Tejido

DIRECTORA:

María del Carmen Díaz Pedroche

Programa D9BF - DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-
QUIRÚRGICAS

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A Carmen, maestra durante mi residencia y referente como profesional, por la humildad y el compromiso con el paciente. Por su capacidad de trabajo. Por tu cariño y tu amistad.

Al servicio de Medicina Interna del 12 de Octubre, a mis adjuntos de referencia y compañeros de residencia, por enseñarme esta profesión, por vuestro tiempo y vuestras lecciones. A Yolanda, por tu compañía.

Al grupo de personas de la unidad de Enfermedad Tromboembólica, por permitirme utilizar su registro para realizar este trabajo, por su contribución y esfuerzo en este proyecto.

Al equipo de la planta Octava. Especialmente Ángel Sanz, ejemplo moral alrededor del que todos crecimos. A Jesús, compañero del que aprender y disfrutar del día a día y su incertidumbre.

A Carlos Lumbreras, por su implicación directa como tutor de este proyecto. Por haber guiado y contribuido al desarrollo y crecimiento del servicio que ha permitido realizar trabajos como este.

A los pacientes, que tanto nos enseñan.

A aquellos que ya siendo adjunto en Valencia confiaron en mí y me dieron la oportunidad de trabajar en sus equipos. Especialmente Sol Añón y Miguel Salavert.

A mis padres, abuelos y familia, por educarme en el respeto, el esfuerzo y la prudencia. A Jaime, el “coach” al que nunca hice mucho caso.

A mis amigos, de los que no nos separa la distancia.

A Paula, por ser la compañera de mi vida y la Madre de nuestra familia. Porque este trabajo es fruto del esfuerzo del equipo que formamos. A mis chicos Santi y Jorge, por haber dado otra dimensión a nuestras vidas y ayudarnos a apreciar lo verdaderamente importante.

ÍNDICE

ÍNDICE

Resumen.....	13
1. Resumen.....	15
2. Abstract.....	17
3. Índice de abreviaturas.....	19
4. Índice de tablas y de figuras	20
Introducción.....	23
1. Hemostasia y enfermedad tromboembólica. Fisiopatología y factores de riesgo.....	25
2. Hemostasia, inflamación y trombosis.....	28
3. Sepsis y trombosis.	33
4. Enfermedades infecciosas como factor de riesgo de trombosis.....	35
5. Infecciones virales y trombosis	40
5.1 Citomegalovirus y trombosis.	40
5.2 Virus de la inmunodeficiencia humana y trombosis.	42
5.3 Virus influenza y trombosis.	43
6. Enfermedad por el coronavirus 2019 y trombosis. Tromboembolismo pulmonar (TEP) asociado a COVID-19.....	46
6.1 Coronavirus asociado al síndrome de distrés respiratorio del adulto tipo 2.....	46
6.2 Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	47
6.3 Enfermedad por Coronavirus 2019 y trombosis. Hipótesis fisiopatológica del tromboembolismo pulmonar relacionado con la COVID-19.....	48
6.4 Tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19.....	50
6.4.1 Tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19. Síntomas y signos.	52
6.4.2 Tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19. Diagnóstico: factores de riesgo y escalas de probabilidad pretest.....	53
6.4.3 Tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19. Dímero-D.....	56

6.4.4 TEP y COVID-19. Pronóstico: gravedad del TEP, mortalidad, recurrencias y eventos hemorrágicos.....	57
Hipótesis.....	63
Objetivos.....	67
Material y métodos.....	71
Resultados	77
1. Pacientes con COVID-19 con sospecha de TEP.....	79
1.1 Características basales.....	79
1.2 Comparación entre el grupo de TEP y el grupo sin TEP	82
1.3 Análisis del Dímero-D.....	82
1.4 Análisis multivariante.....	84
1.5 Algoritmo diagnóstico.....	85
2. Comparación de TEP asociado a COVID-19 frente a TEP no relacionado con la COVID-19	87
Discusión.....	91
Conclusiones.....	107
Bibliografía.....	111

RESUMEN

RESUMEN

La COVID-19, causada por el nuevo coronavirus relacionado con el distrés respiratorio grave (SARS-CoV-2), se ha descrito como factor de riesgo de enfermedad tromboembólica. Una de las particularidades del tromboembolismo pulmonar (TEP) asociado a COVID-19 es que los síntomas y signos propios del TEP pueden pasar inadvertidos por la neumonía viral, hecho que dificulta el diagnóstico.

La hipótesis de este trabajo es que el TEP asociado a COVID-19 se relaciona con una excesiva respuesta inflamatoria frente a la infección por SARS-CoV-2, con un predominio de la trombosis a nivel de la microcirculación pulmonar. Esta diferente fisiopatología tiene como consecuencia un diferente espectro clínico en cuanto a los síntomas, signos y datos radiológicos. Por tanto, es preciso identificar aquellas variables clínicas que nos pueden ayudar optimizar el diagnóstico del TEP asociado a COVID-19.

En la primera parte de nuestro trabajo se incluyeron 224 pacientes con COVID-19 en los que se sospechó TEP durante los meses de marzo y abril de 2020, 69 pacientes presentaron TEP y 155 formaron el grupo control. El dolor torácico de nueva aparición, la hemoptisis, los signos de TVP y la elevación del dímero-D se relacionaron con la presencia de TEP. Posteriormente, se desarrolló un algoritmo diagnóstico utilizando estos parámetros mediante el cual se habrían podido evitar un 33% de los angio-TC de arterias pulmonares realizados.

En la segunda parte de nuestro trabajo se registraron 229 pacientes con TEP entre los años 2019 y 2020. Se establecieron dos grupos de pacientes, el grupo de TEP asociado a COVID-19 y el grupo de TEP no relacionado con la COVID-19. Los pacientes con TEP asociado a COVID-19 presentaron menos factores de riesgo, menos signos y síntomas clásicos de TEP y menos datos de gravedad relacionada con el TEP. No existieron diferencias de mortalidad, hemorragias ni recurrencias al año de seguimiento. Sin embargo, la mortalidad y el sangrado durante el primer mes fue mayor en el grupo COVID-19. Estos datos sugieren que el principal determinante de mortalidad en el TEP asociado a COVID-19 es la propia gravedad de la COVID-19 junto con las posibles complicaciones relacionadas con la anticoagulación en forma de sangrado puesto que el 10% de fallecimientos durante el primer mes en el grupo

Resumen

con TEP fue a causa de la hemorragia. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización del tratamiento anticoagulante y estos datos sugieren que la retirada de la anticoagulación una vez cumplidos los tres meses de tratamiento es razonable, como indican las guías clínicas en escenarios de TEP con un factor de riesgo mayor, salvo que existan otros motivos o factores de riesgo para mantenerla.

Como conclusión, la combinación de determinadas variables clínicas junto con los resultados de laboratorio permite optimizar el diagnóstico del TEP asociado a COVID-19. Estos resultados podrían ser extrapolables al diagnóstico del TEP relacionado con otras infecciones respiratorias como la gripe. No obstante, para la aplicación de estos resultados en la práctica clínica serían necesarios estudios de validación externa.

ABSTRACT

Pulmonary thromboembolism (PTE) is an expression of thromboembolic disease (TED) caused by the presence of a thrombus in the arterial pulmonary circulation. COVID-19 caused by the new coronavirus related to severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) has been described as a risk factor of TED, likewise as other acute infectious diseases. A remarkable characteristic of this disease is that the symptoms and signs of PTE can be hidden under viral pneumonia. Thus, increasing the diagnostic challenge.

This work hypothesizes that PTE associated with COVID-19 is related to an excessive inflammatory response against the SARS-CoV-2 infection with an increased protagonism of the thrombosis at the pulmonary microcirculation. This different pathophysiology causes a different clinical spectrum concerning symptoms, signs and radiological parameters. Therefore, there is a need to identify those useful clinical variables to improve the diagnosis of PTE associated with COVID-19.

In the first section of this work, 224 COVID-19 patients in which PTE was suspected during the months of March and April 2020 were included. The characteristics of the 69 patients with TEP were compared to those of the 155 conforming the control group. Chest pain of new onset, hemoptysis, signs of deep venous thrombosis and D-dimer elevation were related to the presence of TEP. Thereafter, a diagnostic algorithm employing these variables was developed that could have avoided 33% of the computed-tomography scans.

In the second part, 229 patients with PTE between 2019 and 2020 were classified depending on the relation of the episode with COVID-19. Patients with COVID-19-related PTE presented less frequently risk factors of TED, signs and symptoms of PTE and less PTE-directly-related severity. No differences in mortality, bleeding or recurrence at one year were observed. However, mortality and bleeding during the first month were higher during the first month. In fact, COVID-19 was an independent predictor of mortality. These results suggest that the main determinant of mortality in COVID-19-associated PTE is the severity of COVID-19, along with potential complications related to anticoagulation in the form

Resumen

of bleeding, as 10% of the deaths during the first month in the TEP group was due to a hemorrhage. Thus, close monitoring of anticoagulant therapy is necessary, and these data suggests that discontinuing anticoagulation after completing three months of treatment, as indicated by clinical guidelines in cases of pulmonary embolism (PE) with a major risk factor, is reasonable unless there are other reasons or risk factors to continue it.

In summary, combining certain clinical variables with the laboratory parameters enables to improve COVID-19-related-PTE diagnosis. These results might be useful to the diagnosis of PTE related to other respiratory infections such as influenza. Nevertheless, to apply these results in clinical practice, further validation studies would be needed.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ARN: ácido ribonucleico.

CMV: citomegalovirus.

COVID-19: enfermedad infecciosa causada por el coronavirus 2019

ETEV: enfermedad tromboembólica.

FR: factor de riesgo.

H: hemaglutinina.

FVW: factor de von Willebrand.

MAT: microangiopatía trombótica.

N: neuraminidasa.

NET: red extracelular de neutrófilos.

PCR: proteína C-reactiva.

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

SARS: coronavirus relacionado con el síndrome de distrés respiratorio agudo.

SARS-CoV-2: coronavirus relacionado con el síndrome de distrés respiratorio agudo variante 2.

SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida.

TEP: tromboembolismo pulmonar.

TVP: trombosis venosa profunda.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VRS: virus respiratorio sincitial

Resumen

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica	27
Tabla 2. Escala de probabilidad clínica de Wells para TEP.....	54
Tabla 3. Escala PESI. Grupos de riesgo y mortalidad a 30 días	58
Tabla 4. Características clínicas en el momento de sospecha del tromboembolismo pulmonar (TEP). Grupo de TEP frente al grupo sin TEP	81
Tabla 5. Parámetros de laboratorio y variables pronóstico de los pacientes con COVID-19 con sospecha de TEP. Grupo de TEP vs. grupo sin TEP	83
Tabla 6. Análisis multivariante	84
Tabla 7. Características del tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19 frente al TEP no relacionado con la COVID-19	89

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Componentes de la hemostasia en respuesta a un daño vascular. Actuación interrelacionada de plaquetas y cascada de la coagulación para formar la estructura final del coágulo.	28
Figura 2. Ilustración del distinto mecanismo fisiopatológico del tromboembolismo pulmonar (TEP) asociado a COVID-19 (a la derecha) con trombosis a nivel de la microcirculación pulmonar en comparación con el TEP que se produce por el embolismo de un trombo presente en el sistema venoso de los miembros inferiores (a la izquierda)	49
Figura 3. Representación temporal del momento de sospecha de TEP y resultado del angio-TC con respecto al inicio de los síntomas de la COVID-19	79
Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19	85

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad tromboembólica: Fisiopatología y factores de riesgo

El aparato cardiovascular es un sistema que depende de las altas presiones generadas en el corazón para poder llevar a cabo sus funciones biológicas, entre las que se encuentran el suministro de oxígeno y la defensa frente a patógenos. Cuando aparece una fuga en la pared de un vaso, las altas presiones suponen un problema puesto que favorecen la pérdida de sangre. La hemostasia es el proceso fisiológico que se activa tras la lesión de un vaso sanguíneo para evitar el sangrado. En ella intervienen dos mecanismos principales: la cascada de la coagulación y la activación plaquetaria. La trombosis se caracteriza por la formación de un trombo intravascular, coágulo, y la posterior oclusión del vaso sanguíneo (1). La trombosis patológica se considera una activación por exceso de la hemostasia y sucede cuando se desencadena la formación de un trombo en ausencia de daño vascular o en situaciones en que se produce una respuesta trombótica excesiva tras una lesión (2). Este proceso puede afectar tanto a arterias como a venas, siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados. La trombosis arterial y la trombosis venosa se consideran entidades distintas con procesos fisiopatológicos independientes. La trombosis arterial está mediada mayoritariamente por activación plaquetaria, que se desencadena por la disrupción de la pared endotelial causada por la ruptura de una placa de ateroma, proceso denominado aterotrombosis y es el principal responsable de patologías como el infarto de miocardio o el ictus de sistema nervioso central. Por su parte, en la trombosis venosa, causante de la enfermedad tromboembólica (ETE), se considera que predomina el mecanismo de activación de la cascada de coagulación, con fibrina y hematíes como principales componentes del trombo; denominado por este motivo “trombo rojo”, a diferencia del trombo arterial más frecuentemente provocado por la ruptura de una placa de ateroma, en el que predominan las plaquetas, “trombo blanco” (3,4).

En el mecanismo de producción de la trombosis venosa intervienen tres factores, la denominada triada de Virchow: estasis venoso, daño endotelial y estado protrombótico (5). La combinación de estos factores, con mayor o menor protagonismo de cada uno de ellos, tiene como resultado el evento trombótico. Las características del paciente, su comorbilidad y las patologías intercurrentes

Introducción

modifican estos factores y van a condicionar, junto con las características propias del evento, las manifestaciones clínicas de la ETEV.

La trombosis patológica en el territorio venoso tiene su origen en la mayor parte de los casos en el sistema venoso periférico de los miembros inferiores, en forma de trombosis venosa profunda (TVP). En la TVP la trombosis se suele originar en torno a las válvulas venosas, donde se produce un mayor remanso del flujo sanguíneo, sin existir una clara lesión endotelial a nivel estructural. Por su parte el tromboembolismo pulmonar (TEP) se produce por la presencia de un trombo en la circulación arterial pulmonar. El mecanismo más frecuente de producción del TEP es el embolismo de un trombo originado en el sistema venoso periférico que es arrastrado por el sistema venoso hasta las cavidades cardíacas derechas para finalmente llegar a la circulación arterial pulmonar.

Desde un punto de vista fisiopatológico, los episodios agudos de ETEV se clasifican en función de la existencia de factores de riesgo (FR) desencadenantes del evento. La presencia o no de FR y su permanencia en el tiempo es uno de los principales condicionantes que determinan la duración del tratamiento anticoagulante. Así los FR de ETEV se clasifican en permanentes o transitorios y en mayores o menores según el incremento de riesgo de ETEV que generen. En la tabla 1 aparece la clasificación de los principales FR de ETEV. Entre estos FR se encuentran diversas situaciones o patologías como son infecciones agudas o crónicas, enfermedades inflamatorias crónicas y neoplasias, que desencadenan un estado inflamatorio sistémico responsable de una mayor activación del sistema de la hemostasia.

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica.**Factores de riesgo mayores (aumentan > 10 veces el riesgo)**

Cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.
Fractura de cadera o de extremidad inferior
Fractura de cadera o de extremidad inferior
Traumatismo grave
Infarto agudo de miocardio en los tres meses previos
Ingreso por insuficiencia cardiaca o fibrilación auricular en los tres meses previos
Lesión de médula espinal
Episodio previo de enfermedad tromboembólica

Factores de riesgo moderados (aumentan de 2 a 9 veces el riesgo)

Cirugía artroscópica de rodilla
Infección (neumonía, infección urinaria o infección por VIH)
Cáncer activo con o sin tratamiento específico
Trombofilia
Enfermedades autoinmunes
Enfermedad inflamatoria intestinal
Insuficiencia cardiaca o insuficiencia respiratoria
Puerperio, anticonceptivos orales, terapia de sustitución hormonal
Trasfusión de sangre, estimulantes de eritropoyesis
Catéteres intravenosos
Ictus con parálisis de miembros inferiores
Antecedente de trombosis venosa superficial

Factores de riesgo débiles (aumentan < 2 veces el riesgo)

Edad avanzada
Encamamiento durante más de tres días
Cirugía laparoscópica
Diabetes mellitus
Hipertensión arterial
Sedestación prolongada (viaje en tren o avión de más de ocho horas)
Venas varicosas
Embarazo
Obesidad

Adaptación de Konstantinides et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2020 Jan 21

2. Hemostasia, inflamación y trombosis.

Antes de ver cómo afecta la inflamación al sistema de la hemostasia haremos un breve repaso de la fisiología de la hemostasia.

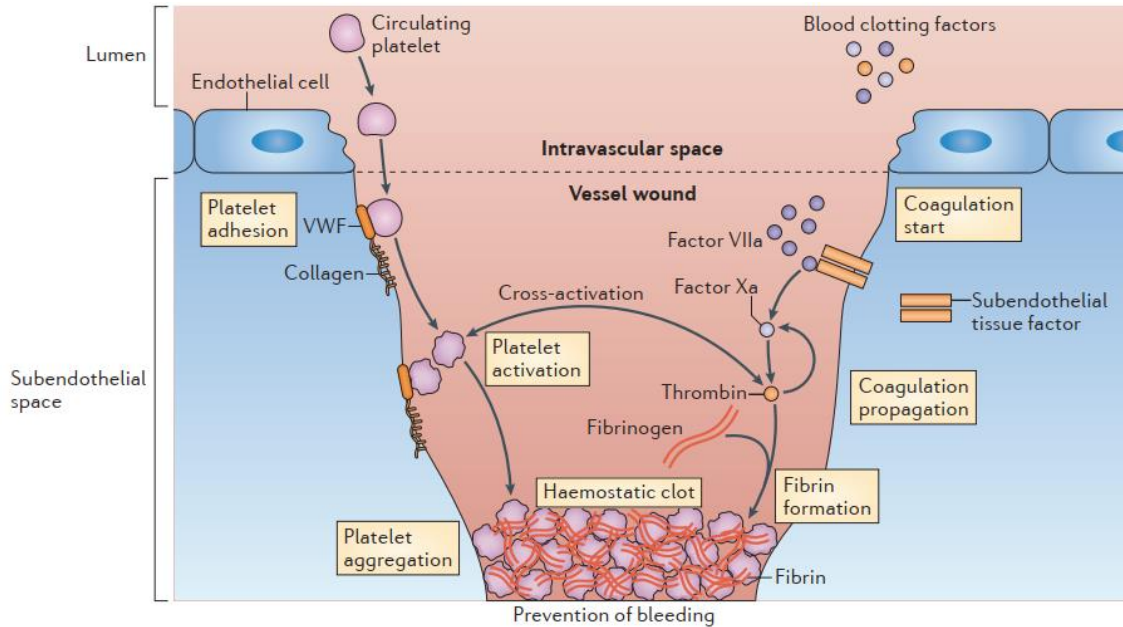


Imagen tomada de Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2013 Jan;13(1):34-45.

Figura 1. Componentes de la hemostasia en respuesta a un daño vascular. Actuación interrelacionada de plaquetas y cascada de la coagulación para formar la estructura final del coágulo.

Se habla de la hemostasia primaria para referirse a la respuesta inicial al daño vascular que es llevada a cabo mediante la contracción vascular y la respuesta plaquetaria. Las plaquetas se adhieren al colágeno subendotelial expuesto tras la lesión del vaso sanguíneo en un mecanismo mediado por el factor de Von Willebrand (FVW), que es sintetizado por el propio endotelio. Posteriormente se produce la activación de plaquetaria como consecuencia de esta unión. Las plaquetas al activarse cambian de forma pasando de discos a esferas y se produce la agregación plaquetaria que permite formar puentes entre las plaquetas para formar redes tridimensionales que conforman el trombo gracias a la expresión de la glicoproteína IIb/IIIa. Además, las plaquetas activadas liberan ácido araquidónico para formar tromboxano A₂, que induce vasoconstricción y estimula, aún más, la agregación plaquetaria, y secretan los gránulos plaquetarios cargados de citocinas que aumentan la actividad plaquetaria y favorecen el reclutamiento tanto de plaquetas

como de células inflamatorias para favorecer la formación del trombo y la reparación del vaso sanguíneo.

Por su parte, la hemostasia secundaria, también denominada coagulación propiamente dicha, tiene como objetivo la formación de un coágulo estable mediante la activación secuencial de los factores de coagulación que termina con la formación de fibrina, componente principal del coágulo. La cascada de la coagulación se puede iniciar a través de dos vías (extrínseca e intrínseca) que convergen en la vía común, que transforma la protrombina a trombina, mediada por el factor X activado y el cofactor V activado. La trombina posteriormente convierte el fibrinógeno en fibrina, además de favorecer la agregación plaquetaria y la secreción de gránulos plaquetarios.

La vía extrínseca se activa con la exposición del factor tisular tras la lesión del vaso sanguíneo formando un complejo junto con el factor VII que facilita la activación del factor X. Por su parte la vía intrínseca se inicia con la exposición de la sangre a una superficie con carga negativa que desencadena la activación sucesiva de los factores XII, XI, VIII y V; para así activar al factor X y continuar la vía común de la trombina y finalmente obtener la fibrina.

Además, tanto las plaquetas como la cascada de factores de la coagulación tienen mecanismos de interrelación. Así las plaquetas activadas exponen en su membrana fosfolípidos como la fosfatidilserina que actúan como cofactores de las reacciones de activación de los distintos factores. En sentido inverso, la cascada de la coagulación favorece la activación y acumulación plaquetaria mediante la trombina, proteinasa que actúa de ligando para receptores de activación presentes en la pared plaquetaria (1).

Por otro lado, está el sistema de la fibrinólisis cuya función es ejercer de alguna forma de mecanismo de control de la hemostasia mediante la destrucción de fibrina. Esta función precisa la activación de plasminógeno a plasmina, proteína que escinde los polímeros de fibrina, degrada fibrinógeno y otros factores de la coagulación. Como resultado de su acción se liberan los productos de degradación de la fibrina, entre los que se encuentra el dímero-D. En este sistema de la fibrinólisis intervienen

Introducción

también la antirombina III (AT-III), que inhibe a la trombina; la proteína C y la proteína S que juntos inactivan los factores V y VIII.

Sin embargo, existe evidencia de que tanto en la trombosis arterial como en la trombosis venosa tienen lugar otros procesos a nivel intravascular más allá de los propios de la hemostasia, que dependen de la activación del sistema inmune innato y la respuesta inflamatoria que desencadenan la formación de fibrina y la activación plaquetaria (6-8).

Inflamación y trombosis son dos procesos fisiológicos distintos, pero presentan mecanismos de interdependencia que los relacionan de forma estrecha. Fisiológicamente la trombosis inducida por inflamación es un mecanismo de defensa del huésped frente a patógenos para impedir su propagación a través del torrente sanguíneo y facilitar su identificación (1,7). Esta respuesta tiene su origen en la interacción entre células del sistema inmune innato, como monocitos, neutrófilos y células dendríticas, endotelio y plaquetas, desencadenando la activación del sistema de coagulación (7). Este proceso se denomina inmunotrombosis. La inmunotrombosis es, por tanto, un eslabón conservado evolutivamente entre sistema inmune y coagulación que contribuye a proteger al organismo frente a patógenos sin provocar daño colateral siempre que funcione apropiadamente, puesto que facilita la función de leucocitos para eliminar patógenos y la reparación tisular (6).

Los macrófagos y neutrófilos son dos de los principales protagonistas de la respuesta inflamatoria. Su activación tiene como resultado la liberación de citocinas proinflamatorias como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) que a su vez estimulan la coagulación e inhiben la fibrinólisis a diferentes niveles (9). La IL-1 y la IL-6 promueven la liberación de factor tisular desde el endotelio y los macrófagos activando la vía extrínseca de la coagulación. Estas citocinas inflamatorias son capaces de inhibir también el sistema de la fibrinólisis ya que al interactuar con las plaquetas y el endotelio provocan la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno, disminuyendo la síntesis de plasmina y por tanto la degradación de fibrina. Además, la respuesta inflamatoria, a través de TNF- α y neutrófilos disminuye la expresión de receptor endotelial de proteína C y la síntesis de trombomodulina, una proteína que por un lado se une a

la trombina e inhibe su función y por otro es un potente activador de la proteína C. Por tanto, en este contexto disminuye la activación de la proteína C y su acción fibrinolítica (10).

Otro de los fenómenos fundamentales en la inmunotrombosis es la interacción entre plaquetas y neutrófilos, que tiene como resultado la activación mutua. Las plaquetas participan en el reclutamiento y activación de neutrófilos mediante la liberación de citocinas y a través de moléculas de adhesión como la P-selectina (11,12). La activación de los neutrófilos supone además un cambio en su función puesto que contribuyen a la propagación del trombo mediante la formación de redes extracelulares de neutrófilos (NETs, por sus siglas en inglés de “*neutrophil extracellular traps*”) (13). Las NETs son redes tridimensionales de cromatina y proteínas liberadas por los neutrófilos en respuesta a patógenos (14). Además, las NETs forman estructuras que facilitan la activación plaquetaria y el sistema de la coagulación, lo cual potencia su efecto protrombótico. Las regiones extracelulares de las NETs se unen al FVW, proporcionando el sustrato para la adhesión plaquetaria y su posterior activación a través de otros componentes y citocinas presentes en las NETs (15,16). El FVW participa en la homeostasis facilitando la adhesión y agregación plaquetaria; y sus niveles aumentan en respuesta al daño o inflamación vascular (17). Las propias NETs contribuyen a la activación de la cascada de la coagulación de distintas formas. La elastasa contenida en los gránulos de los neutrófilos degrada el inhibidor de la vía del factor tisular, por lo que se estimula la vía extrínseca y tiene como resultado la formación de trombina (18). Por otra parte, las NETs también pueden contribuir a la coagulación por la vía intrínseca puesto que el DNA de las NETs ofrece una superficie con carga negativa que permite la unión y activación del factor XII (19).

Existe evidencia de la contribución a la formación del trombo de otras células del sistema inmune como monocitos, mastocitos y eosinófilos, bien directa o indirectamente mediante la liberación de citoquinas, cuyo efecto final es la activación de neutrófilos, plaquetas o de los factores de la coagulación, contribuyendo así en los distintos niveles de la trombogénesis (6).

Sin embargo, cuando una alteración en la regulación de estos procesos provoca que se extiendan del ámbito localizado al ámbito sistémico, se perpetúen

Introducción

en el tiempo o sean de mayor intensidad, pueden tener como consecuencia la aparición de isquemia tisular y el desarrollo de trastornos trombóticos (6). Uno de los principales ejemplos de alteración en la regulación de la interacción entre respuesta inmune y trombogénesis se produce en contexto de la sepsis, en algunas infecciones virales con afectación sistémica y en las enfermedades autoinmunes (20).

3. Sepsis y trombosis

La sepsis se define como una situación clínica en la que existe una disregulación de la respuesta del organismo frente a una infección en forma de respuesta inflamatoria sistémica excesiva (21). Esta respuesta inflamatoria, también tiene consecuencias a nivel vascular y sobre el sistema de la coagulación, como se ha detallado con anterioridad.

Estudios en humanos sugieren que la sepsis produce un efecto deletéreo a nivel endotelial de forma sistémica con formación de microtrombosis en los órganos afectados (22,23). El estudio histológico de tejidos infectados demostró la presencia de un anillo de vasos sanguíneos trombosados en torno a una zona central en la que estaban presentes bacterias y tejidos necróticos (24). A su vez, rodeando los vasos sanguíneos se disponían macrófagos y neutrófilos que, en un periodo de días, infiltrarían la zona central y contribuirían a eliminar las bacterias y reparar los tejidos dañados (25).

Estos hallazgos sugieren que la trombosis microvascular podría ser un mecanismo de defensa para evitar el acceso de microorganismos a la circulación sistémica. De hecho, la capacidad de bacterias patógenas como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*, *Haemophilus influenza* o *Pseudomonas aeruginosa* de estimular la fibrinólisis en el organismo ha demostrado ser un factor relevante para su diseminación sistémica (26).

Por otra parte, la gravedad de la sepsis se ha relacionado con el grado de microtrombosis (27). Así, se ha descrito que niveles más elevados de factores procoagulantes como factor tisular y factor inhibidor de la activación de plasminógeno se han relacionado con el desarrollo de fracaso multiorgánico y mortalidad (28,29). También se ha descrito que niveles más bajos de factores con función fibrinolítica como antitrombina, proteína C y proteína S que darían lugar a una situación más protrombótica se relacionan con el desarrollo de fracaso multiorgánico (30). Sin embargo, probablemente si se mantiene un equilibrio adecuado, el efecto protrombótico al que da lugar la inflamación podría ser beneficioso puesto que se ha descrito que individuos heterocigotos para la mutación del factor V de Leiden, una variante protrombótica, tenían mejores datos de

Introducción

supervivencia en caso de sepsis grave, lo que podría suponer una ventaja evolutiva (31).

Estos hallazgos, que podrían interpretarse como contradictorios, probablemente sean expresión de la importancia de un adecuado balance y regulación de estos procesos de trombosis y fibrinólisis relacionados con la respuesta inflamatoria a la infección.

4. Enfermedades infecciosas como factor de riesgo de trombosis

La estrecha conexión entre infección y trombosis se ve apoyada por estudios que muestran la asociación entre infecciones sistémicas agudas y eventos tromboticos (6). Inicialmente, los primeros estudios dirigidos a la identificación de FR de ETEV fueron realizados en pacientes quirúrgicos y no existía información con respecto a pacientes no quirúrgicos.

En 1985 fue publicada una serie de casos de pacientes ingresados en servicios de enfermedades infecciosas en la que en 38 de los 103 pacientes que murieron el primer mes después del alta hospitalaria se identificó TEP en el estudio necrópsico. En 16 de ellos se consideró que el TEP fue la principal causa de muerte y sucedió de forma más frecuente tras una infección respiratoria, unas cuatro veces más en comparación con el resto de infecciones (32). No obstante, en este estudio no incluyeron grupo control sin patología infecciosa, lo que limita la interpretación de los resultados en cuanto a considerar la patología infecciosa un FR de trombosis.

Las primeras referencias en las que aparecieron las enfermedades infecciosas como FR para desarrollar eventos tromboticos describieron la relación entre infecciones respiratorias, bacteriemia y el riesgo de infarto de miocardio e ictus (33–35). Ya en ese momento planteaban que una de las causas fundamentales podía ser la activación del sistema de la coagulación en contexto de la infección. En esta misma línea, Baghat et al. emplearon el término “aturdimiento endotelial” para referirse a la disfunción endotelial que se producía en el endotelio, in vitro, en respuesta a la exposición a endotoxina. En concreto observaron una disminución en la respuesta a vasodilatadores como la bradicinina y el ácido araquidónico en los vasos sanguíneos expuestos a la endotoxina. Este efecto se mantuvo de dos a siete días tras la retirada de la exposición, dato que nos indica que probablemente puede tener un efecto protrombotico más duradero en el tiempo. De esta forma plantearon que este fenómeno podría contribuir al aumento de riesgo cardiovascular tras una infección (36).

A continuación, aparecieron publicaciones que relacionaban la enfermedad coronaria con infecciones crónicas o pasadas diagnosticadas por métodos serológicos (37) como *Helicobacter pylori*, *Citomegalovirus* y *Chlamydia pneumoniae*

Introducción

(38). Más adelante, distintos autores centraron su interés en el aumento de mortalidad por eventos coronarios e ictus que se producía coincidiendo con las epidemias estacionales (39–41).

Siguiendo esta línea, finalmente aparecieron las primeras referencias con respecto a patología infecciosa aguda como FR de ETEV tanto en el ámbito ambulatorio como en el de la hospitalización (42,43). Sin embargo, estos estudios no precisaron el lugar de la infección. Los trabajos posteriores que abarcaron este interrogante estudiaron en primer lugar las infecciones de tracto urinario y del tracto respiratorio como FR de ETEV (44,45). Clayton et al. obtuvieron un aumento del riesgo relacionado con episodios previos de infección respiratoria en torno a dos veces tanto de TEP (3.5% vs. 1,8%) como de TVP (4.0% vs. 2.3%) en comparación con el grupo control. Este riesgo iba disminuyendo progresivamente hasta igualarse pasado un año del cuadro infeccioso (44). Este riesgo fue mayor en caso de infecciones graves como neumonía en comparación con infecciones más leves tanto para TVP como para TEP. Los autores de este trabajo decidieron no incluir los eventos de TEP acontecidos en las primeras cuatro semanas al considerar que durante este periodo los síntomas sugestivos de TEP podrían confundirse con los de la infección respiratoria. Con respecto a las infecciones urinarias, estas fueron poco frecuentes en la muestra por lo que no pudieron obtener conclusiones con respecto a su papel como FR de ETEV.

Por su parte, Smeeth et al. describieron un aumento del riesgo de ETEV tanto en infecciones respiratorias como del tracto urinario, siendo mayor también en este caso durante las dos semanas posteriores al evento (45). En este estudio utilizaron el método de la serie de casos con controles propios, que consistió en comparar tasas de incidencia del evento por intervalos de tiempo definidos en relación con la exposición al FR, incluyendo el periodo previo a la exposición. El riesgo de TVP tras una infección respiratoria (RR 1.91, IC 95% 1.49–2.44) y el riesgo tanto de TEP (2.11, IC 95% 1.38–3.23) como de TVP (RR 2.10; IC 95% 1.56–2.82) tras una infección urinaria fue aproximadamente dos veces mayor durante las dos semanas posteriores a la exposición, coincidiendo con los resultados de Clayton et al. (44). Llamativamente no incluyeron los resultados obtenidos en cuanto al riesgo de TEP después de una infección respiratoria. De hecho, en su discusión explican que no incluyeron este

dato porque obtuvieron un aumento de nueve veces el riesgo de TEP después de una infección respiratoria e interpretaron este resultado como un sesgo basándose en el argumento de que los síntomas iniciales del TEP podían haberse confundido con infecciones respiratorias sin realmente estar presentes.

Schmidt et al. ampliaron el ámbito de estudio a las infecciones intraabdominales y de piel y partes blandas junto con infecciones respiratorias y de tracto urinario (46). Además, valoraron el efecto de la hospitalización por estas infecciones sobre el posterior desarrollo de ETEV. Obtuvieron un aumento del riesgo de ETEV tras infecciones agudas tratadas tanto en ámbito domiciliario como en ámbito hospitalario, aunque fue mayor en el riesgo en ámbito hospitalario con una OR de 12.5 (IC 95% 11.3-13.9) frente a 4.0 (IC 95% 3.8-4.1) en ámbito domiciliario. Con respecto al foco infeccioso, el riesgo fue mayor en infecciones del tracto respiratorio (OR=4.9; IC 95% 4.1-5.9) e infecciones de piel y partes blandas (OR=4.1; IC 95% 3.0-5.7). Dado que estas infecciones están causadas predominantemente por microorganismos Gram-positivos, plantearon la posibilidad de una mayor respuesta inflamatoria frente a gram positivos que frente a Gram-negativos. El aumento de riesgo en relación con la infección, al igual que en los trabajos previos, fue mayor durante las dos primeras semanas posteriores al cuadro infeccioso (OR=5.6; IC 95% 5.2-6.0) hasta igualarse con los controles al cabo de un año. Estos mismos resultados arrojó el análisis por subgrupos de eventos tanto provocados como no provocados, en forma de TEP o de TVP. Además, en este estudio observaron que el ingreso hospitalario los tres meses previos se asociaba con un mayor riesgo de ETEV, independientemente de que el motivo de ingreso no fuera un factor de riesgo clásico de ETEV.

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* también ha sido estudiada como FR de episodios de ETEV tanto TVP como TEP (47). En este estudio la bacteriemia por *S. aureus* se asoció con un aumento en torno a siete veces del riesgo de ETEV durante el primer mes, en comparación con los trabajos anteriores que habían descrito un aumento de riesgo de entre dos y tres veces relacionado con las enfermedades infecciosas agudas con respecto al grupo control. Los autores interpretaron que estas diferencias probablemente se debían al mayor grado de inflamación sistémica, y por consiguiente de activación de la coagulación, que

Introducción

causaba la bacteriemia por *S. aureus* en comparación con infecciones respiratorias, urinarias o de piel y partes blandas.

De la misma forma, la neumonía por neumococo también ha sido evaluada como FR de ETEV (48). De forma concordante con los resultados de estudios previos, en este trabajo se observó un aumento del riesgo de aproximadamente dos veces de TEP y TVP tras presentar un episodio de neumonía por neumococo en comparación con un grupo control, especialmente durante las primeras semanas tras el cuadro y posteriormente durante los doce meses siguientes. La neumonía por neumococo se identificó como factor de riesgo independiente de desarrollo de ETEV a pesar de que los pacientes con neumonía por neumococo presentaron una mayor prevalencia de comorbilidades y FR de ETEV, lo que probablemente quiere decir que ETEV y neumonía por neumococo comparten estos FR. Los autores de este trabajo sugieren que el efecto protrombótico de la neumonía por neumococo tiene lugar tanto a nivel sistémico como a nivel local en la circulación pulmonar por el efecto inflamatorio que provoca la invasión del neumococo del espacio alveolar y la destrucción de las células endoteliales.

Con la publicación de estos estudios que identificaron las infecciones como FR de ETEV aumentó el interés por el estudio del posible beneficio de la profilaxis de ETEV durante el ingreso hospitalario por enfermedades infecciosas. Aunque ya con anterioridad algunos autores habían obtenido resultados favorables al respecto (49). Belch et al. llevaron a cabo un ensayo clínico en pacientes con insuficiencia cardiaca y/o infección respiratoria en el que obtuvieron que dosis bajas de heparina no fraccionada (5000 unidades cada ocho horas) reducían el riesgo de TVP de miembros inferiores de 26 a 4% ($p < 0.01$) sin aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos (49). Por el contrario, Gärlund et al. no observaron beneficio al emplear dosis de 5000 unidades cada doce horas con respecto a mortalidad y la presencia de TEP en necropsias, aunque sí que reflejaron un menor riesgo de desarrollo de ETEV no fatal. Dos ensayos clínicos posteriores demostraron beneficio con el uso de enoxaparina y dalteparina, respectivamente, en pacientes hospitalizados por patologías médicas, entre ellas enfermedades infecciosas agudas (50,51). Obtuvieron reducciones del 63% y del 45% respectivamente en el riesgo de ETEV. No obstante, no analizaron su efecto de forma independiente para cada

patología. Para responder a esta pregunta, Alikhan et al. desarrollaron un ensayo clínico similar en el que administraron al azar 40 miligramos de enoxaparina a pacientes ingresados por distintas patologías médicas, y obtuvieron una reducción del 59% del riesgo de ETEV en pacientes ingresados por enfermedades infecciosas agudas. A raíz de estos estudios las guías clínicas comenzaron a recomendar el uso de heparina como profilaxis de ETEV en pacientes ingresados por enfermedades infecciosas (52).

Estos estudios junto con otros autores sugieren que, más que la propia infección, sería la consiguiente respuesta inflamatoria del organismo frente a ella la desencadenante de los eventos trombóticos (6,53).

5. Infecciones virales y trombosis

Al igual que la inmunotrombosis se ha relacionado con la respuesta inmune del organismo para limitar la propagación de las infecciones bacterianas, también está relacionada con la respuesta a infecciones virales (6). Estudios *in vitro* han demostrado que monocitos infectados por los virus influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincitial, adenovirus y citomegalovirus disminuyeron de media un 55% los tiempos de coagulación en plasma y aumentaron de 4 a 5 veces la expresión de factor intrínseco (54). También se ha descrito un aumento en la síntesis de NETs relacionada con infecciones por virus como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus respiratorio sincitial (VRS), hantavirus y virus influenza (6). Las NETs, como ya se ha explicado anteriormente, son un elemento protagonista en la inmunotrombosis al ejercer de nexo entre la respuesta inflamatoria y el sistema de la coagulación ya que estimulan el reclutamiento de plaquetas y neutrófilos a la microcirculación para proteger a las células del organismo de la infección viral (55,56). En un estudio prospectivo de pacientes con sintomatología gripal se observó que los niveles de sustancias protrombóticas como el FVW y el inhibidor del activador de plasminógeno aumentaban con respecto a los niveles basales independientemente del virus identificado, incluso en pacientes en los que no se identificó el microorganismo responsable. Así, en contexto de infecciones virales, los mecanismos de inmunotrombosis pueden dar lugar a una excesiva activación plaquetaria, de neutrófilos y del resto de componentes que tiene como resultado una situación protrombótica (6). En este apartado abordaremos la relación de determinados virus y el desarrollo de trombosis.

5.1 Citomegalovirus y trombosis

El citomegalovirus (CMV) es un virus de la familia de los Herpesvirus. Este grupo de virus se caracteriza por dar lugar a un estado de infección latente una vez pasada la primoinfección. Según el tropismo de cada virus de este grupo, el remanente viral causante del estado de latencia se alojará característicamente en determinados órganos o tejidos como puede ser el virus de la varicela-zóster en los ganglios raquídeos. La situación de latencia puede permanecer de por vida o producirse reactivaciones en circunstancias de inmunodepresión.

Los primeros estudios que evaluaron la relación entre los virus del grupo herpes y los fenómenos trombóticos se centraron en la arteriosclerosis (57,58). Posteriormente se observó que este grupo de virus daban lugar a una situación protrombótica multifactorial. Por un lado inhiben las propiedades antitrombóticas del endotelio al disminuir la expresión en la células endoteliales del proteoglicano de heparán sulfato, cuya función es fijar antitrombina III, responsable de la desactivación de trombina y los factores IX, X, XI y XII (59). Por otro lado estimulan el efecto procoagulante del endotelio ya que aumentan la síntesis de trombina y pueden favorecer la expresión del factor tisular (60,61). Además, se ha observado que el CMV, también llamado virus herpes humano 5, se relaciona con una reducción en el tiempo de coagulación gracias a que favorece la adherencia a la endotelio y el ensamblaje del complejo factor V y factor X activados (62).

Estas características se relacionan en la práctica clínica con la aparición de trombosis en contexto de infecciones agudas por CMV. Si bien es cierto que no existe un claro patrón clínico, puesto que se han descrito casos de trombosis tanto arterial como venosa, en hombres y en mujeres, y en diferentes territorios vasculares (63). No obstante, son especialmente reseñables los casos de trombosis suprahepática, portal, mesentérica y esplénica en pacientes inmunocompetentes con infección aguda por CMV, puesto que es una localización no habitual de trombosis en pacientes sin otros FR de ETEV (64–66).

Por otra parte, la infección por CMV ha demostrado ser un FR de trombosis en pacientes con trasplante de órgano sólido. En pacientes con trasplante hepático la trombosis de la arteria hepática es una de las principales causas de morbilidad y pérdida del injerto en el periodo postrasplante precoz y la serología positiva de CMV del donante se ha relacionado con un aumento del riesgo esta complicación en receptores con serología negativa, con una incidencia del 12.5% de trombosis de la arteria hepática frente a un 0% si el donante tenía serología negativa ($P = 0.005$). También se ha descrito la infección por CMV como causante de trombosis venosa mesentérica con colitis isquémica secundaria en un paciente a los dos meses del trasplante renal, con presencia de inclusiones citoplasmáticas de CMV en las células endoteliales (67).

Introducción

En pacientes con infección por el VIH la infección aguda diseminada por CMV se ha relacionado con el desarrollo de microangiopatía trombótica (MAT) (68). En este estudio se realizó biopsia renal a 18 pacientes con VIH que presentaron una MAT y en 9 de ellos se identificaron inclusiones citoplasmáticas de CMV en las células endoteliales mientras que no se identificó CMV en los controles (OR 3.9; IC 95% 1.1-14).

5.2 Virus de la inmunodeficiencia humana y trombosis

El VIH es un virus ARN (cuyo material genético está ensamblado en forma de ácido ribonucleico) que suele entrar en el organismo a través de la mucosa anogenital e invade las células del sistema inmune y se integra en su genoma, especialmente en el de los linfocitos T-CD4. La depleción de estas células y su disfuncionamiento como consecuencia de la infección viral provoca el desarrollo de inmunodepresión y la aparición de infecciones oportunistas.

A partir de los años 90 se empezaron a publicar los primeros estudios que relacionaban la infección por el VIH y el desarrollo de ETEV (69,70). En esa época aún no se disponía de tratamientos eficaces por lo que el control de la enfermedad era insuficiente y la mayoría de estos estudios incluyen individuos en estadio de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (69). Entre las alteraciones de la hemostasia descritas en pacientes con VIH destacan la trombopenia (71), valores reducidos de proteína S (72,73) y niveles más elevados de anticuerpos anticardiolipina (74). La incidencia de TEP descrita en alguno de los primeros trabajos era baja, 10 de 3792 (0,27%) pacientes con VIH ingresados en un hospital de Londres entre el 1993 y 1997; por lo que recomendaban plantearse este diagnóstico en aquellos casos que no mejoraran con antibioterapia, lo que probablemente traduce el desconocimiento que había inicialmente con respecto a esta relación entre VIH y trombosis (70). Sin embargo, otros estudios presentaron incidencias mucho mayores, de hasta un 18% en términos absolutos, disminuyendo a un 6% en aquellos pacientes que no presentaban ETEV al inicio del seguimiento y que fueron seguidos durante una media de un año (75). Un metaanálisis, que incluyó entre otros estos dos trabajos previos, concluyó que la incidencia de ETEV aumenta entre dos y diez veces en pacientes con infección por VIH en comparación con individuos sanos

(76). Con respecto a los FR de ETEV en pacientes con VIH, en un estudio multicéntrico de aproximadamente 43000 pacientes con VIH de nueve ciudades de Estados Unidos, los FR relacionados con el desarrollo de ETEV fueron la edad mayor de 45 años, la hospitalización, la prescripción de acetato de megestrol o de indinavir y la presencia de infecciones oportunistas definatorias de SIDA, especialmente la enfermedad por CMV (77). La presencia de anticuerpos anticardiolipina es más frecuente en personas con VIH, sin embargo, esta alteración no se ha relacionado con el desarrollo de síndrome antifosfolípido por lo que podría ser un fenómeno inmunológico sin significado patogénico (78).

En la actualidad, en la era de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia la infección por VIH se ha convertido en una patología crónica en la que los pacientes con buen control inmunoviroológico presentan tasas de supervivencia cercanas o similares a las de la población general. No obstante, la infección por VIH se asocia a inflamación crónica, lo cual se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, con mayor riesgo de infarto de miocardio e ictus en este grupo de pacientes (79). Con respecto a la ETEV, en este momento las personas con VIH bien controladas probablemente presentan eventos con características y desencadenantes similares a la población general (80).

5.3 Virus influenza y trombosis

Los virus influenza A y B son virus ARN con especial tropismo por las células del epitelio respiratorio causantes de epidemias estacionales durante los meses de invierno. Las partículas virales se unen a los receptores presentes en la superficie de las células del epitelio respiratorio a través de la glucoproteína presente en su envoltura, la hemaglutinina (H), invaden la célula, desarrollan los mecanismos de daño celular y finalmente se liberan de nuevo por medio de otra proteína presente en la envoltura del virus, la neuraminidasa (N), para continuar propagando la infección. Las variaciones en los subtipos de estas proteínas dan lugar a las diferentes variantes de virus, las más frecuentes en la actualidad son la H1N1 y la H3N2. Estos virus dan lugar a infecciones respiratorias cuya gravedad es ampliamente variable desde cuadros prácticamente asintomáticos hasta la muerte. Además de sintomatología respiratoria pueden dar manifestaciones sistémicas

Introducción

relacionadas con el proceso inflamatorio al que da lugar la infección y la respuesta inmune del organismo frente a ella.

Esta respuesta inflamatoria sistémica se ha planteado que podría ser la causa del aumento del riesgo de eventos vasculares que se ha descrito en algunos trabajos durante las primeras semanas tras el cuadro viral agudo (81,82).

En una serie de pacientes afectados por la variante H1N1 durante la pandemia de 2009 en Toronto, 7 de 119 individuos presentaron un evento vascular confirmado, 4 de ellos fueron eventos venosos. El grupo de pacientes con trombosis sufrió un 31% de mortalidad frente a un 8% del grupo sin trombosis ($P=0.07$). No obstante, la incidencia registrada fue similar a la descrita en otras series en pacientes críticos, en torno al 5-10% (82). Otros estudios cuestionan esta relación como van Wissen et al (83) quienes no encontraron relación entre la infección por virus influenza A y el riesgo de TEP tras analizar la presencia de infección por influenza A en un grupo de pacientes con diagnóstico confirmado de TEP en comparación con un grupo control sin TEP.

En contraste con este resultado, se obtuvo un efecto beneficioso de la vacunación frente al virus influenza tras un evento coronario al disminuir significativamente la incidencia de un nuevo evento vascular o ingreso hospitalario por isquemia miocárdica durante los doce meses de seguimiento en el grupo de pacientes vacunados 6.02 vs. 9.97% (HR 0.54; IC 95%: 0.29-0.99) (84).

La percepción de un aumento de riesgo de TEP durante la pandemia de 2009-2010 llevó a algunos grupos a plantear opciones terapéuticas no habituales. Así Obi et al, tras detectar trombosis pulmonar a pesar de anticoagulación profiláctica en cinco de los primeros diez pacientes que ingresaron en cuidados intensivos, iniciaron un protocolo de anticoagulación terapéutica con perfusión continua de heparina sódica (85). Obtuvieron que los pacientes que recibieron anticoagulación profiláctica tenían un riesgo 33 veces menor de presentar un evento de ETEV comparado con el grupo tratado anticoagulación a dosis plenas, aunque no hubo diferencias en términos de mortalidad. Esta reducción del riesgo de ETEV no se observó en pacientes con distrés respiratorio no relacionado con el H1N1 lo que interpretaron como argumento a favor de la relación entre el virus H1N1 y una

situación especialmente protrombótica. En sus conclusiones recomendaron la anticoagulación a dosis plenas tras valorar positivamente el balance riesgo-beneficio, a pesar de que tres pacientes sufrieron una hemorragia intracraneal espontánea, si bien los tres pacientes estaban recibiendo terapia de oxigenación extracorpórea que requiere el uso de anticoagulación para prevenir la formación de trombos en el circuito.

En un metaanálisis en el que revisaron aquellos estudios en los que se hubiera realizado autopsia a fallecidos por infecciones respiratorias virales encontraron que el 21% de las muestras de pacientes con influenza presentaban trombosis (86). El hallazgo más frecuente fueron los microtrombos de fibrina aunque también hubo estudios que mencionaron la presencia de inflamación perivascular. Uno de los trabajos incluidos fue el de Ackermann et al (87) en el que compararon los hallazgos histológicos de autopsias pulmonares de pacientes con COVID-19 y con influenza. En todas las muestras de uno y otro grupo describieron la presencia de infiltrado perivascular de linfocitos T-CD3, pero aparecieron en mayor cantidad en las muestras de tejidos de pacientes con COVID-19. También reportaron hallazgos de trombosis en fallecidos por otros coronavirus como el relacionado con el síndrome de distrés respiratorio (SARS) y el MERS (por sus siglas en inglés de “*Middle East Respiratory Syndrome*”, Síndrome respiratorio de Oriente Medio en castellano) y de forma muy puntual en pacientes con VRS y adenovirus. De acuerdo con estos hallazgos comunes, la presencia de trombosis a nivel de la microcirculación pulmonar no sería un rasgo único de la COVID-19 pero sí que parece adquirir un mayor protagonismo en esta patología.

6. Enfermedad por Coronavirus 2019 y tromboembolismo pulmonar

6.1 Coronavirus asociado al síndrome de distrés respiratorio del adulto tipo 2 (SARS-CoV-2)

Los coronavirus son una familia de virus ARN monocatenario encapsulados. Generalmente causan cuadros catarrales relacionados con infecciones de las vías respiratorias altas. Dentro de esta familia existen varios subgéneros. El SARS-CoV-2 pertenece al género betacoronavirus, al igual que su variante anterior, el SARS-1, y el MERS. Los virus del género betacoronavirus tienen la particularidad de poder ocasionar cuadros graves en forma de distrés respiratorio del adulto, como puede suceder en la COVID-19.

El mecanismo de transmisión del SARS-CoV-2 es de persona a persona. El virus es secretado a las mucosas de la persona infectada y posteriormente liberado al exterior dentro de las partículas respiratorias pudiendo infectar a otra persona al ser inhalado y entrar en contacto con sus superficies mucosas (88).

El SARS-CoV-2 presenta distintas proteínas en su membrana de superficie. Entre ellas, la proteína S (de spike en inglés) es la que tiene capacidad de unirse a la célula huésped a través de los receptores para enzima convertidora de la angiotensina II (89). Estos receptores están presentes en los neumocitos tipo II del pulmón, pero también en otras células del organismo como en el corazón, riñón y endotelio. Una vez se une al receptor, el virus penetra en la célula por un mecanismo de endocitosis y se replica en el citoplasma creando nuevas partículas virales mediante el sistema retículo endoplasmático-aparato de Golgi de la célula hospedadora que posteriormente serán liberadas por exocitosis. De esta forma altera la función celular y provoca su apoptosis (90). Además, el ARN del SARS-CoV-2 actúa como patrón molecular asociado a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés de "*Pathogen-associated molecular pattern*") que al ser reconocido por las diferentes células del sistema inmune da lugar a una gran liberación de citoquinas, con la consiguiente retroalimentación positiva con activación y migración de más componentes del sistema inmune, entre ellos los neutrófilos (89). De esta forma se produce la ruptura de la barrera alveolo-capilar y el espacio alveolar es ocupado por

líquido y moco, lo que compromete el intercambio gaseoso, mecanismo principal de la neumonía.

6.2 Enfermedad por coronavirus 2019

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es la enfermedad causada por la infección por el SARS-CoV-2. Esta enfermedad suele cursar con una primera fase de replicación viral, de entre 5 y 7 días aproximadamente, en la que predominan los síntomas generales denominados pseudogripales como odinofagia, malestar general, tos, mialgias, cefalea o fiebre; aunque también puede pasar inadvertida y cursar de forma asintomática. Tras esta primera fase, la enfermedad puede autolimitarse o desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada. En esta fase inflamatoria la principal característica, y determinante de gravedad, es la afectación pulmonar en forma de neumonía, con aparición de insuficiencia respiratoria que puede evolucionar al distrés respiratorio (91). La presencia de determinadas patologías previas como la obesidad, cualquier tipo de inmunodepresión, la edad avanzada y la comorbilidad han sido los principales factores de riesgo relacionadas con la evolución y desarrollo de cuadros graves de neumonía e insuficiencia respiratoria. Esta respuesta inflamatoria sistémica tiene repercusión a nivel de otros aparatos y sistemas. Entre ellos, se produce una situación protrombótica que a nivel vascular tiene como consecuencia la aparición de trombosis arteriales o venosas, como es el TEP. Además de la afectación pulmonar y vascular, la COVID-19 puede producir afectación en otros órganos, a destacar a nivel cardiaco, neurológico y cutáneo.

La afectación cardiaca habitualmente cursa de forma asintomática, aunque la COVID-19 puede provocar infarto miocárdico sin oclusión vascular, en relación con la diferencia entre la demanda de oxígeno y el aporte real, insuficiencia cardiaca, miocarditis o miocardiopatía de estrés entre otros. La afectación cardiaca se suele diagnosticar por alteraciones electrocardiográficas o por elevación asintomática de troponina, siendo más frecuente esta última.

A nivel neurológico, además de los síntomas más característicos como son la disgeusia y anosmia, se ha descrito afectación global del nivel de consciencia en forma de encefalopatía en aproximadamente un 30% de los pacientes (92). La

Introducción

aparición de sintomatología neurológica se relacionó directamente con la gravedad de la enfermedad y, de la misma forma, determinados síntomas como encefalopatía se relacionaron con un peor pronóstico.

Entre las lesiones cutáneas más frecuentemente descritas durante la COVID-19 han sido exantemas morbiliformes con afectación predominante a nivel del tronco, urticaria y característicamente lesiones similares a sabañones cuya fisiopatología no ha sido identificada con exactitud (93).

6.3 Enfermedad por Coronavirus 2019 y trombosis. Hipótesis fisiopatológica del tromboembolismo pulmonar relacionado con la COVID-19

Durante la fase inflamatoria de la COVID-19 se produce un estado protrombótico expresado analíticamente a través de la elevación del dímero-D y del fibrinógeno, que además son marcadores pronósticos de gravedad (94,95). Los primeros estudios de COVID-19 en China describieron que los pacientes hospitalizados que no sobrevivían presentaban más frecuentemente coagulopatía, en forma de prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activada, con características similares a los pacientes con coagulación intravascular diseminada (91). De la misma forma, estudios histológicos sobre necropsias realizadas en pacientes fallecidos por COVID-19 identificaron otros marcadores de inflamación endotelial y microtrombosis cuya elevación se relacionó con un aumento de gravedad y mortalidad (87,96–99). Además, en pacientes con COVID-19 grave se han descrito niveles elevados de FVW y disminución de la proteína ADAMS-13, lo que se relacionó con aumento de mortalidad (100–102). El FVW contribuye a la formación del trombo facilitando la adhesión plaquetaria, y para ello tiende a formar multímeros (17). Por su parte, la ADAMTS-13 es una metaloproteasa que regula la formación de estos multímeros de FVW (103). La disminución de los niveles de ADAMTS-13 se ha asociado con un mayor riesgo de trombosis, ictus e infarto de miocardio (104,105). Estas alteraciones bioquímicas son el motivo por el que se podría plantear conceptualmente que la coagulopatía asociada a COVID-19 tiene características similares a las microangiopatías trombóticas adquiridas (6).

Por otra parte, la COVID-19 se ha descrito que aumenta la formación de NETs y se ha observado una correlación directa entre la gravedad de la COVID-19 y los niveles de NETs en plasma (96). De hecho se observó una mayor carga de NETs en pacientes con COVID-19 que tuvieron posteriormente un infarto de miocardio en comparación con el grupo de pacientes con infarto que no habían sufrido la COVID-19 (106).

De acuerdo con estos estudios, al menos dos de los factores de la triada de Virchow estarían presentes en la circulación pulmonar durante la COVID-19, el estado protrombótico y el daño endotelial. En contexto de la COVID-19, en la literatura se utiliza el término trombosis pulmonar para resaltar la mayor importancia en esta enfermedad del componente de trombosis *in situ* en la génesis del trombo; en contraste con el tromboembolismo pulmonar sin relación con la COVID-19, en el que generalmente se produce por el embolismo de un trombo desde el sistema venoso periférico (107).

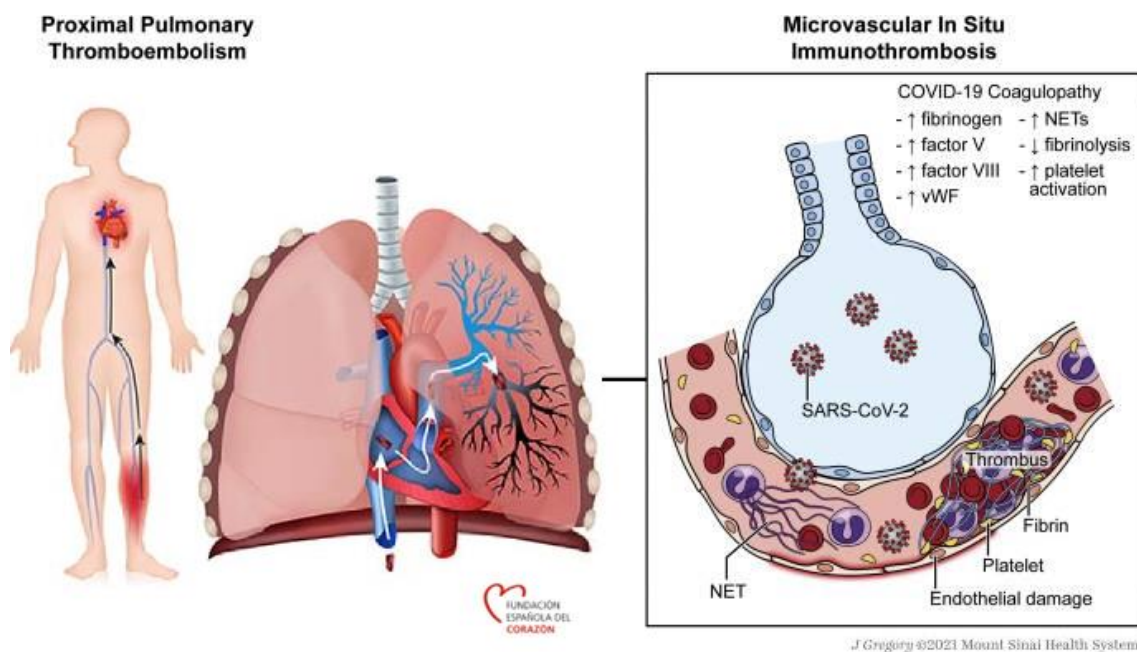


Imagen adaptada de Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. Chest. 2021 Oct;160(4):1471-80.

Figura 2. Ilustración del distinto mecanismo fisiopatológico del tromboembolismo pulmonar (TEP) asociado a COVID-19 (a la derecha) con trombosis a nivel de la microcirculación pulmonar en comparación con el TEP que se produce por el embolismo de un trombo presente en el sistema venoso de los miembros inferiores (a la izquierda).

Como se ha mencionado previamente, también se hace referencia a este proceso como inmunotrombosis como expresión del efecto del estado patológico

Introducción

de activación del sistema inmune sobre el sistema hemostático, estrechamente ligados, que en el caso de la COVID-19 tiene como consecuencia la formación de trombosis especialmente a nivel de la microcirculación pulmonar (97).

No obstante, la COVID-19 asocia otros factores como son el encamamiento, la hospitalización y la limitación de la movilidad, que tuvo lugar en muchos países por el confinamiento domiciliario, que aumentan la estasis sanguínea, tercer factor de Virchow por cumplir; y, que de esta forma contribuirían al desarrollo del TEP por el mecanismo habitual.

6. 4 Tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19

El TEP es un proceso potencialmente grave tanto en el momento agudo en que se produce, por la situación de inestabilidad hemodinámica e insuficiencia respiratoria que puede causar; como a medio o largo plazo, debido a las complicaciones relacionadas con la cronificación del trombo y el desarrollo de ETEV crónica, las recidivas en forma de nuevos episodios agudos de enfermedad tromboembólica o la aparición de complicaciones en relación con el tratamiento anticoagulante en forma de hemorragias. En contexto de la COVID-19 el TEP podría aumentar la gravedad de la neumonía al comprometer aún más el intercambio de oxígeno (107,108). Además, durante la infección por SARS-CoV-2 se producen alteraciones en la coagulación que podrían favorecer las complicaciones hemorrágicas (109).

Uno de los primeros estudios que abordaron este aspecto determinó que el 40% de los 1026 pacientes hospitalizados por COVID-19 incluidos en el estudio tenían un alto riesgo de ETEV tras aplicar la escala de Padua (95). Sin embargo, no precisaron si esta estratificación de riesgo se correlacionó con el desarrollo posterior del evento. En la mayor parte de centros se empleó anticoagulación profiláctica en los pacientes hospitalizados por COVID-19, puesto que se había descrito que el uso de anticoagulación profiláctica mejoraba la supervivencia en pacientes con coagulopatía por COVID-19 (110,111).

La incidencia de ETEV asociada a COVID-19 reflejada en los estudios varía según el ámbito, el diseño y el momento de la pandemia en que fueron realizados, pero la mayoría de estudios coinciden en señalar que el principal factor de riesgo

determinante de una mayor incidencia en los estudios fue la gravedad de la COVID-19, llegando a alcanzar el 30% en pacientes con COVID-19 grave (112-114). De acuerdo con un metaanálisis de Wu et al. (115) la incidencia de ETEV fue mayor en aquellos estudios en los que se hizo una búsqueda de rutina a todos los pacientes en comparación con aquellos estudios en los que se realizó la prueba diagnóstica únicamente en aquellos con sospecha clínica. En pacientes hospitalizados de forma global, tanto en hospitalización convencional como en UCI, las series describen que hasta un 10% de los pacientes ingresados por COVID-19 presentaron un TEP (109,116). Aunque a medida que ha ido evolucionando la pandemia la tendencia ha sido hacia una menor incidencia al adquirir la enfermedad un carácter menos agresivo.

Con respecto a esta mayor incidencia de TEP asociado a COVID-19 en comparación con otras patologías, en un estudio francés en el que incluyeron pacientes ingresados entre marzo y abril de 2020 y entre diciembre de 2018 y febrero de 2020 compararon las características y complicaciones de los pacientes con COVID-19 y TEP frente al grupo de pacientes con influenza y TEP (117). Registraron una incidencia de TEP superior en pacientes con COVID-19 (3,4% vs. 0,95; $P < 0.001$).

En un estudio similar, también francés, de pacientes con COVID-19 ingresados en cuidados intensivos registraron una incidencia del 20,6% (22 de 107) de TEP a pesar del uso de anticoagulación profiláctica en 20 de los 22 pacientes con TEP (118). Los autores compararon este resultado con el de los pacientes ingresados en su unidad durante el mismo periodo del año anterior y observaron que tuvieron más del doble de eventos en pacientes ingresados por COVID-19 (20.6% versus 6.1%). Esta diferencia también era evidente al comparar con los pacientes ingresados en su unidad por neumonía por virus influenza durante los meses de diciembre y enero del año previo, con un 7,5% de TEP. Entre las posibles causas para esta mayor incidencia planteaban que la mayor frecuencia de obesidad en los pacientes ingresados con COVID-19 podría haber contribuido a estos resultados además del probable efecto protrombótico más marcado de la COVID-19.

6.4.1 Tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19. Síntomas y signos.

Los síntomas y signos habituales del TEP se podrían clasificar de forma teórica en función del mecanismo fisiopatológico por el que se producen. Por un lado, el dolor torácico pleurítico, la disnea y la taquipnea aparecen como consecuencia del compromiso del intercambio gaseoso y la afectación del parénquima pulmonar que puede expresarse como infarto pulmonar. Por otro lado, el síncope, la hipotensión y la taquicardia están en relación con la repercusión hemodinámica del aumento agudo de la presión arterial pulmonar sobre el ventrículo derecho, pudiendo incluir entre estos síntomas el dolor torácico, pero de carácter opresivo. Por último, el aumento de volumen unilateral de un miembro inferior, el dolor, el calor o el enrojecimiento a ese nivel son síntomas relacionados con la TVP de miembros inferiores como fenómeno inicial en el mecanismo fisiopatológico del tromboembolismo pulmonar.

De acuerdo con la hipótesis fisiopatológica descrita previamente, el TEP asociado al COVID-19 se produce por un mecanismo fisiopatológico distinto: con un componente predominante de trombosis local e inmutrombosis que tiene como resultado la afectación de las arterias pulmonares más distales, siendo menos frecuente el embolismo de un trombo desde los miembros inferiores (119).

La consecuencia a efectos clínicos de este distinto mecanismo fisiopatológico sería una menor presencia de síntomas relacionados tanto con la presencia de trombosis venosa de miembros inferiores como síntomas relacionados con la repercusión hemodinámica sobre el ventrículo derecho.

Esta hipótesis fisiopatológica es apoyada por varios estudios previos en los que se describió un predominio de localización periférica de la trombosis en el TEP asociado a COVID-19, más del 50% eran TEP segmentarios (120–122). En la misma línea, en aquellos estudios que compararon el TEP asociado a COVID-19 con el TEP sin COVID-19 se observó también una distribución más periférica de la trombosis y una menor carga trombótica en el TEP asociado a COVID-19 (119,123,124). Sin embargo, estos estudios se centraron en parámetros radiológicos y de laboratorio por lo que los datos clínicos son escasos. Únicamente en uno de ellos se refleja una menor presencia de dolor torácico (0% vs. 25%), hemoptisis (0% vs. 6%) y signos de

TVP (0% vs. 6%) en el grupo de TEP con COVID-19 frente al grupo de TEP sin COVID-19 pero el escaso tamaño muestral, con únicamente 23 episodios de TEP asociado a COVID-19, condicionó la realización de estudios estadísticos por lo que no se reportaron diferencias significativas (119).

De la misma forma, en el caso de la sospecha de TEP asociado a COVID-19, son escasos los estudios que se centraron en los síntomas y signos como variables clínicas predictivas de TEP (116,121,122,125) y la mayoría no tuvieron resultados significativos. Fauvel et al. describieron un mayor porcentaje de dolor torácico (19.4 vs. 9.9%; $P=0.004$) y de TVP (11.7 vs. 0.5; $P<0.001$) de forma estadísticamente significativa en el análisis univariante (116). Sin embargo, en el análisis multivariante estos parámetros no consiguieron la significación estadística.

6.4.2 TEP asociado a COVID-19. Diagnóstico: factores de riesgo y escalas de probabilidad pretest.

El diagnóstico del TEP se basa en la sospecha clínica, establecida por la presencia de los signos y síntomas compatibles mencionados en el apartado anterior. De acuerdo con las guías de práctica clínica, una vez identificado un caso sospechoso se debe determinar la probabilidad pretest (108). Para ello se utilizan distintas escalas, como son la escala de Wells (tabla 2) y Ginebra, que evalúan la probabilidad de TEP en función de la presencia de FR de ETEV y la presencia de síntomas y signos sugerentes de TEP. En caso de sospecha baja o intermedia se recomienda la determinación del dímero-D como paso previo a la prueba de imagen por su elevado valor predictivo negativo. En caso de alta sospecha se recomienda la realización directamente de una tomografía computarizada de arterias pulmonares (angio-TC pulmonar), la técnica más frecuente, o bien de una gammagrafía de ventilación-perfusión en caso de contraindicaciones para el angio-TC pulmonar.

Con respecto a las particularidades de los FR de ETEV del TEP asociado a COVID-19, van Dam et al. (119) describieron una menor frecuencia de antecedente de ETEV (4% vs. 17%), de enfermedad neoplásica (4% vs. 27%) y de cirugía previa (0% vs. 22%) en el grupo de TEP asociado a COVID-19 frente a un grupo control de TEP no relacionado con la COVID-19, aunque como se ha mencionado previamente no realizaron estudios estadísticos dado el pequeño tamaño muestral. Estos resultados

Introducción

coinciden razonablemente con los de Fernández-Capitán et al. (126) que describieron unas frecuencias similares de cirugía previa (2%), neoplasia activa (4,4%) y antecedente de ETEV (3,8%) en pacientes con TEP asociado a COVID-19. Aunque en este trabajo no se incluyó un grupo control de pacientes con TEP no relacionado con el COVID-19, estos porcentajes son claramente inferiores en comparación con las series históricas de ETEV en las que los FR mencionados suelen registrar frecuencias de en torno al 30% cada uno de ellos por separado (127).

Tabla 2. Escala de probabilidad clínica de Wells para TEP (original y simplificada).

Variable	Original (puntos)	Simplificada (puntos)
Antecedentes de TEP/TVP	1,5	1
Frecuencia cardiaca > 100 lpm	1,5	
Cirugía o inmovilización en últimas 4 semanas	1,5	1
Hemoptisis	1	1
Neoplasia activa	1	1
Signos de TVP	3	1
TEP es el diagnóstico más probable	3	1

Probabilidad clínica de TEP

Baja	0-1	
Intermedia	2-6	
Alta	>6	
Improbable		0-1
Probable		≥ 2

Lpm: latidos por minuto. TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda.

Adaptación de Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020 Jan 21;41(4):543-603

En relación a los FR como variables predictoras de TEP en contexto de COVID-19 los resultados son dispares. Fauvel et al. describieron el sexo masculino, el mayor tiempo desde el inicio de síntomas al ingreso y la ausencia de anticoagulación como factores predictoros de TEP (116). Poyiadji et al. obtuvieron que la obesidad y el antecedente de ETEV eran factores predictivos de TEP mientras que la hipertensión arterial y el consumo previo de estatinas eran factores protectores (121). Mestre et al. coinciden en las estatinas como factor protector de TEP asociado a COVID-19 puesto que en sus resultados los pacientes ingresados con COVID-19 con diagnóstico previo de dislipemia presentaron un riesgo nueve veces menor de ETEV

que los pacientes sin dislipemia (122). Sin embargo, no hubo diferencias en función de la toma de estatinas durante el ingreso, por lo que plantean que sería más probablemente el consumo previo al ingreso el fenómeno protector. En un metaanálisis que evaluó los resultados de veintiséis estudios correspondientes a más de 6000 pacientes con COVID-19 el único FR clásico de ETEV que se relacionó con el desarrollo de ETEV fue el sexo masculino, pero no el antecedente de ETEV, el consumo de tabaco ni la neoplasia (114). La presencia de otras enfermedades crónicas como enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar o enfermedad renal crónica no aumentaron el riesgo de ETEV.

De acuerdo con la hipótesis de un diferente mecanismo fisiopatológico, el TEP asociado a COVID-19 presentaría características clínicas distintas al TEP no asociado a COVID-19, lo que podría dificultar el diagnóstico de esta entidad por varios motivos:

En pacientes con TEP asociado a COVID-19 los FR de ETEV, los síntomas y los síntomas típicos de TEP podrían ser menos frecuentes, por lo que la dificultad para identificar los casos sospechosos sería mayor. En definitiva, disminuiría la sensibilidad de la anamnesis, exploración física y las escalas de probabilidad pretest para detectar TEP en estas circunstancias.

El dímero-D se eleva en el COVID-19 como consecuencia del estado inflamatorio sistémico en respuesta a la infección viral, por lo que su utilidad como marcador diagnóstico de TEP se ve limitada en estas circunstancias. Es decir, disminuiría aún más si cabe el valor predictivo positivo del dímero-D.

Los pacientes con COVID-19 deben estar bajo aislamiento respiratorio y de contacto por lo que el traslado a las zonas de radiodiagnóstico para la realización del angio-TC supone un problema logístico. Además del incremento de la demanda que se produce por el elevado número de pacientes ingresados por este motivo en contexto de la pandemia.

Los principales motivos descritos en la literatura para realizar angio-TC para descartar TEP asociado a COVID-19 habían sido el empeoramiento respiratorio no atribuible a otras causas, la ausencia de mejoría a pesar de tratamiento específico o la elevación de dímero-D en discordancia con el resto de parámetros inflamatorios

(122,128). Sin embargo, en contexto de la pandemia del COVID-19, aún un elevado número de pacientes cumplían estos criterios y el angio-TC no está exento de limitaciones como la exposición a radiación ionizante, el riesgo de nefrotoxicidad asociado al uso de contrastes iodados o incluso la dificultad para el traslado de los pacientes que requieren circunstancias de aislamiento. Por tanto, se necesitan herramientas para seleccionar de forma más precisa cuando realizar el angio-TC para descartar TEP asociado a COVID-19.

6.4.3 TEP y COVID-19. Dímero-D

El dímero-D es uno de los principales productos de degradación de la fibrina liberados por la acción de la plasmina. Es un marcador que indica la activación intravascular de la coagulación y de la fibrinólisis. Existen otros productos de degradación de la fibrina, pero el dímero-D es uno de los más estudiados y mejor validados para el uso clínico. El dímero D tiene una alta sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) para descartar ETEV aguda. Sin embargo, no se recomienda su uso en el subgrupo con alta sospecha clínica, donde su VPN es menor, ni en pacientes hospitalizados, por su baja especificidad(129). El dímero-D aumenta con la edad, en situaciones inflamatorias, infecciones, traumatismos, enfermedad neoplásica y en el embarazo, entre otras (130,131). Existen distintos algoritmos que plantean distintos puntos de corte del dímero-D para guiar la sospecha clínica de ETEV. El ajuste de dímero-D por edad se aplica en pacientes mayores de 50 años, en los que se aplica un factor multiplicador por 10 a la edad del paciente para indicar el punto de corte máximo (en un paciente de 70 años el límite superior serían 700ng/dl) (132). Este ajuste por edad ha demostrado aumentar la especificidad del dímero-D como herramienta de cribado previo a la realización de pruebas de imagen. Por otra parte, el algoritmo YEARS plantea dos puntos de corte de dímero-D diferentes según la probabilidad clínica pretest, basada en la presencia de tres parámetros incluidos en la escala de Wells: signos de TVP, hemoptisis y TEP como diagnóstico más probable (133). Así, en pacientes que no cumplen ninguno de ellos se excluye TEP con un dímero-D inferior a 1000ng/ml y en pacientes que cumplan alguno de estos criterios el punto de corte es de 500ng/ml. Los criterios YEARS han sido validados externamente con resultados satisfactorios (134,135).

En lo que respecta a la COVID-19, poco después del inicio de la pandemia aparecieron las primeras publicaciones que relacionaron el aumento del dímero-D con el COVID-19 y más importante con la gravedad de la enfermedad y el pronóstico. El dímero-D aumenta probablemente como resultado del estado inflamatorio propio de la enfermedad, al igual que en otras infecciones. De ahí la dificultad para utilizar este marcador en la sospecha de TEP asociado a COVID-19. Se han propuesto diferentes puntos de corte para el dímero-D entre 1000 y 5000 $\mu\text{g}/\text{dl}$, con distintos resultados en términos de sensibilidad y especificidad (122,128,136). Mestre-Gómez et al. registraron los pacientes con COVID-19 en plantas de hospitalización convencional a los que se realizó angio-TC pulmonar para descartar TEP y obtuvieron que los pacientes con TEP tenían una mediana de 14480 $\mu\text{g}/\text{dl}$ frente a 7230 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en los pacientes sin TEP (122). En el análisis multivariante el dímero-D fue un factor predictivo independiente de TEP asociado a COVID-19 con el valor de 5000 μg como mejor punto de corte.

El algoritmo YEARS fue empleado en un estudio holandés para cribar de forma sistemática a todos los pacientes con sospecha de COVID-19 en urgencias entre abril y mayo de 2020 (134). Si bien, del total de 706 pacientes incluidos, únicamente 180 tenían COVID-19. En 81 de ellos se consideró descartado el TEP mediante el algoritmo por lo que no fue necesario realizar angio-TC. La prevalencia de TEP fue similar en los pacientes con y sin COVID-19 (7.1% vs. 7.9%; $p = 0,73$).

Como se puede observar, son múltiples los estudios que han tratado de encontrar un punto de corte de dímero-D específico para TEP asociado a COVID-19. Sin embargo, son una minoría los que se han centrado en variables clínicas y en ellos, ni los FR de ETEV ni los síntomas o signos de TEP se relacionaron con su presencia.

6.4.4 TEP y COVID-19. Pronóstico y tratamiento: gravedad, mortalidad, recurrencias y eventos hemorrágicos

La gravedad del TEP está condicionada por la situación hemodinámica, la situación respiratoria y las características del paciente en cuanto a la presencia de comorbilidad.

Introducción

La situación hemodinámica en el TEP está condicionada por la función del ventrículo derecho que puede verse comprometida por el aumento agudo de presión arterial pulmonar ocasionado por la obstrucción al flujo que genera el trombo.

La situación respiratoria del TEP la determina la presencia de compromiso del intercambio gaseoso que aparece al afectarse el cociente ventilación-perfusión principalmente por disminución de la perfusión pulmonar por la obstrucción de la circulación arterial pulmonar que genera el trombo. Sin embargo, en el caso del TEP asociado a COVID-19 la situación respiratoria está condicionada predominantemente por la alteración del intercambio gaseoso que causa la propia neumonía.

Con respecto a las características del paciente, el sexo masculino, la presencia de una enfermedad neoplásica, la insuficiencia cardiaca o la enfermedad pulmonar crónica son las variables de mayor relevancia de acuerdo con la escala PESI (tabla 3), por sus siglas en inglés de “*pulmonary embolism severity index*”, la principal escala pronóstica utilizada para el TEP (137).

Conforme a la hipótesis descrita previamente basada en un diferente mecanismo fisiopatológico, en el TEP asociado a COVID-19 habría un predominio de trombosis distal a nivel de las arterias pulmonares de menor calibre, hecho que se ha descrito en la literatura (119,128). Esta afectación más distal provocaría un aumento menos marcado y abrupto de la presión arterial pulmonar en comparación con el TEP provocado por el embolismo de un trombo desde los miembros inferiores, como observaron van Dam et al. (119) con menor frecuencia de datos radiológicos de dilatación de cavidades derechas (ratio ventrículo derecho/ventrículo izquierdo mayor de 1 en el 26% del grupo de COVID-19 frente al 49% en el grupo control de TEP sin COVID-19; diferencia del 23% IC95% 0,86-41%). Estudios previos relacionan la presencia de síncope y localización central del TEP con una mayor gravedad (108,138,139). Por tanto, en el TEP asociado a COVID-19 sería esperable que hubiera menos datos de gravedad directamente relacionados con la ETEV.

Tabla 3. Escala PESI original y simplificada. Grupos de riesgo y mortalidad a 30 días.

Variable	Versión Original (puntos)	Versión Simplificada (puntos)
Edad	Edad en años	1 (si >80 años)
Hombre	+ 10	-
Cáncer	+ 30	1
Insuficiencia cardiaca	+ 10	1
Enfermedad pulmonar crónica	+ 10	1
FC > 110 lpm	+ 20	1
PAS < 100 mmHg	+ 30	1
FR > 30 rpm	+ 20	-
Temperatura < 36°C	+ 20	-
Alteración del nivel de consciencia	+ 60	-
SpO2 < 90%	+ 20	1

Gravedad estimada según la puntuación obtenida

PESI versión original		PESI simplificado
Clase I. Riesgo muy bajo (0-1,6%)	≤ 65	0 Riesgo bajo (1%)
Clase II. Riesgo bajo (1,7-3,5%)	66-85	≥1 Riesgo alto (10,9%)
Clase III. Riesgo moderado (3,2-7,1%)	86-105	
Clase IV. Riesgo alto (4,0-11,4%)	106-125	
Clase V. Riesgo muy alto (10,0-24,5%)	> 125	

FC: frecuencia cardiaca; FR: recuencia respiratoria; Lpm: latidos por minuto; PAS: presión arterial sistólica; rpm: respiraciones por minute; SpO2: saturación parcial de oxígeno.

Adaptación de Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2020 Jan 21;41(4):543-603

En relación a la comorbilidad de los pacientes con TEP asociado a COVID-19, el distinto mecanismo fisiopatológico probablemente lleve consigo una menor frecuencia de ciertos FR habituales de ETEV que a la vez son determinantes de gravedad como son la enfermedad neoplásica, la insuficiencia cardiaca o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En el trabajo mencionado previamente de van Dam et al. (119) únicamente hicieron referencia a una menor frecuencia de enfermedad neoplásica en el TEP asociado a COVID-19 en comparación con los episodios de TEP en el periodo previo (4% vs. 27%). La literatura al respecto es escasa por lo que este es uno de los aspectos que fueron abordados en nuestro estudio.

El tratamiento de la ETEV, tanto TEP como TVP, se basa en la anticoagulación. Durante la fase aguda generalmente se recomienda el empleo de heparina de bajo

Introducción

peso molecular puesto que la experiencia con este fármaco es mayor y en ocasiones son pacientes graves que pueden sufrir cambios bruscos en su situación clínica que obliguen a realizar modificaciones en el tratamiento anticoagulante de forma rápida (140). Una vez pasada la fase aguda se puede realizar el cambio a anticoagulantes orales. Se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante durante un mínimo de tres a seis meses si no hay contraindicaciones y posteriormente considerar la indicación de prevención secundaria en función de las características del evento, el riesgo de recurrencia y de sangrado (108). Para determinar la duración del tratamiento es especialmente importante considerar si el FR o los FR de ETEV a los que se atribuye el evento van a perdurar en el tiempo o son transitorios.

La COVID-19 se considera un FR transitorio una vez terminada la fase inflamatoria aguda de la enfermedad por lo que en ausencia de otros FR, de acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales, se recomienda no continuar el tratamiento anticoagulante como prevención secundaria de ETEV (108,109,141). La literatura al respecto es escasa, Filipi et al. realizaron un estudio retrospectivo en el que compararon los pacientes que recibieron más de tres meses de tratamiento anticoagulante y los que recibieron tres meses o menos, con resultados similares en términos de recurrencia de ETEV (3,9% vs. 4,8%) desarrollo de eventos hemorrágicos (3,9% vs. 4,8%) y mortalidad (3,9% vs. 4,8%) durante una mediana de seguimiento de 13 meses (142). En su registro 76 de los 97 (78.4 %) pacientes recibieron anticoagulación durante más de tres meses, con una media de 9,6 meses en este grupo. La mortalidad durante los primeros tres meses de seguimiento fue un criterio de exclusión por lo que los datos de mortalidad se corresponden con el seguimiento posterior a partir de los tres meses.

Con respecto a la elección del fármaco a utilizar ha habido un predominio de heparinas de bajo peso molecular durante la hospitalización y al alta anticoagulación oral con predominio de los anticoagulantes orales de acción directa sobre los antagonistas de vitamina K (142,143).

En un estudio en el que trataron con edoxaban a 50 pacientes con TEP asociado a COVID-19 durante al menos tres meses. Inicialmente todos los pacientes recibieron anticoagulación parenteral con heparina de bajo peso molecular o fondaparinux durante al menos una semana y posteriormente cambiaron a

edoxaban (143). Siguieron a los pacientes durante una media de 42 días y registraron 2 (4%) sangrados mayores. En concreto, una hemorragia digestiva baja y una metrorragia. No registraron ninguna recidiva de ETEV entre los 50 pacientes incluidos ni tampoco ningún fallecimiento a pesar de que el 30% de los pacientes cumplía criterios de distrés respiratorio al ingreso.

Fernandez-Capitan et al.(126) realizaron un estudio descriptivo en pacientes hospitalizados con TEP asociado a COVID-19 con un seguimiento de diez días. Presentaron una tasa de exitus del 13%, 0% de recurrencias y una tasa de sangrado mayor de 3,2% (11 de 348). De ellos cuatro fueron retroperitoneales, tres intracraneales y 2 gastrointestinales.

Whyte et al. (144) siguieron durante tres meses a 77 pacientes con TEP asociado a COVID-19. Al alta hospitalaria la mortalidad fue del 25% y en la totalidad de los fallecimientos se consideró que la causa de la muerte fue la neumonía por COVID-19. La tasa de sangrado mayor fue del 7,8%, 3 hemorragias digestivas altas, ninguna de sistema nervioso central. Con respecto a la duración del tratamiento, el 72% de los pacientes finalizaron la anticoagulación a los 3 meses. Los motivos para continuar fueron fibrilación auricular o persistencia de factores de riesgo de ETEV. Únicamente un paciente (1,7%) presentó una recidiva de ETEV en forma de TVP al sexto mes, después de haber finalizado la anticoagulación.

En un estudio holandés realizaron un cribado sistemático de TEP en todos los pacientes con COVID-19 ingresados en urgencias mediante el algoritmo YEARS y compararon el pronóstico en términos de mortalidad y necesidad de ingreso en UCI de los pacientes con TEP y sin TEP (145). Identificaron 46 eventos de TEP en un total de 637 pacientes con COVID-19 (7,2%). No hubo diferencias entre ambos grupos en la variable objetivo durante el ingreso, que era una combinación de mortalidad o ingreso en UCI (28,3% vs. 26,9%; $p = 0,68$) ni en el estudio de mortalidad al año del seguimiento (26,1% vs. 24,4%, $p = 0,83$). Los autores consideraron que estos resultados señalaban el efecto beneficioso del cribado sistemático de TEP en pacientes con COVID-19 considerando que el diagnóstico y tratamiento precoces gracias al cribado evitaban un posible empeoramiento posterior.

Introducción

Tras analizar estos estudios podemos comprobar que la información con respecto al seguimiento a largo plazo del TEP asociado a la COVID-19 es escasa y no existen trabajos que comparen los datos pronósticos de esta entidad en términos de mortalidad, recidivas y eventos hemorrágicos, con el TEP no relacionado con la COVID-19. Por tanto, en nuestro estudio pretendemos responder a estas preguntas.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

El TEP asociado a COVID-19 se relaciona con una excesiva respuesta inflamatoria producida ante la infección por SARS-CoV 2 con un predominio de la trombosis a nivel de la microcirculación pulmonar. Por ello los síntomas, signos y datos radiológicos directamente relacionados con la ETEV son menos frecuentes y de menor gravedad que en el TEP no relacionado con la COVID-19. A pesar de esta menor frecuencia, la combinación de determinadas variables clínicas junto con la información de los datos de laboratorio nos puede ayudar a diseñar un algoritmo para optimizar el diagnóstico de predicción del TEP asociado a COVID-19. El distinto mecanismo fisiopatológico no solo se traduce en una diferente expresión clínica, sino que probablemente implique diferencias pronósticas.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

- Identificar factores predictores de TEP asociado a COVID-19 tanto clínicos como analíticos, en el momento anterior a la realización del angio-TC.
- Optimizar la selección de pacientes con COVID-19 a los que realizar angio-TC de arterias pulmonares por sospecha de TEP de acuerdo con las variables identificadas como predictoras.
- Comparar las características clínicas del TEP asociado al COVID-19 con el TEP no relacionado con el COVID-19 con respecto a los factores de riesgo de ETEV, síntomas y signos habituales de TEP y datos de gravedad clínicos y radiológicos.
- Evaluar el pronóstico del TEP asociado a COVID-19 a corto y largo plazo en términos de mortalidad, la aparición de recurrencias de ETEV y eventos hemorrágicos en relación con el tratamiento anticoagulante; y comparar estos datos con los del TEP no relacionado con la COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio unicéntrico retrospectivo que incluyó pacientes atendidos en el Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid, España) con COVID-19 y sospecha de TEP a los que se realizó angio-TC entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020. Se realizó un primer estudio en el que se compararon las variables clínicas y radiológicas del grupo con TEP y el grupo sin TEP.

En un segundo análisis, se compararon los episodios de TEP asociado a COVID-19 con un grupo control de TEP no relacionado con el COVID-19. Para ello utilizó el registro de la unidad de Enfermedad Tromboembólica del Hospital 12 de Octubre y se extrajeron los datos de los episodios de TEP registrados en nuestro centro entre enero de 2019 y diciembre de 2020.

La decisión para realizar angio-TC fue tomada por el médico responsable de cada paciente. El diagnóstico de TEP fue establecido por la presencia de al menos un defecto de perfusión en el relleno del árbol arterial pulmonar, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas (108). El diagnóstico de COVID-19 se realizó de acuerdo con los criterios de la OMS (146) y fue confirmado por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) del exudado nasofaríngeo.

Todos los pacientes con diagnóstico de TEP fueron tratados inicialmente con heparina de bajo peso molecular durante al menos 5 días ajustada al peso del paciente y a la función renal. Posteriormente se cambió a anticoagulación oral si no existían contraindicaciones.

Los pacientes fueron seguidos durante doce meses. Los pacientes con diagnóstico de TEP fueron valorados presencialmente, al mes, tres, seis y doce meses desde el diagnóstico, salvo en algún caso puntual en que no pudiéndose realizar la visita presencial se realizara la consulta de forma telefónica. No hubo pérdidas de seguimiento en el grupo con TEP. En los pacientes sin TEP se revisó la historia clínica para detectar las posibles complicaciones. Se revisó la historia clínica electrónica de todos los pacientes y se registraron:

Material y métodos

- Variables temporales: la fecha de inicio de síntomas, la fecha de ingreso y de alta, fecha de ingreso y alta en UCI, y fecha de fallecimiento en su caso.
- Variables clínicas: patologías previas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía), factores de riesgo de ETEV (ingreso previo, cirugía previa, antecedente de ETEV, antecedentes familiares de ETEV, inmovilidad durante más de tres días, neoplasia activa, definida por la presencia de cáncer de nuevo diagnóstico o cáncer en tratamiento tanto frente a la neoplasia como tratamiento paliativo) signos y síntomas de COVID-19 y de TEP (dolor torácico, disnea, frecuencia cardíaca (FC) presión arterial sistólica (PAS) y frecuencia respiratoria (FR).
- Variables de pruebas complementarias: cambios electrocardiográficos de nueva aparición sugestivos de TEP (bloqueo de rama derecha y el patrón onda S en derivación I, onda Q en derivación III y onda T en III (S1Q3T3), parámetros del angio-TC pulmonar (localización más proximal del trombo), datos de sobrecarga de ventrículo derecho en ecocardiograma y en el angio-TC, parámetros de laboratorio. No se incluyó la comparación de datos de sobrecarga de ventrículo derecho en ecocardiografía puesto que únicamente estaba disponible en un paciente del grupo COVID-19 ya que por la necesidad de aislamiento se trató de evitar la exposición de un operador para realizar esta prueba.
- Variables de tratamiento y pronósticas: la duración del tratamiento anticoagulante, las tasas de mortalidad y sangrado a uno tres y doce meses y la tasa de recurrencias de ETEV durante el año de seguimiento.

Para valorar la situación respiratoria se incluyó la ratio entre saturación de oxígeno y presión parcial de oxígeno (SpO_2/FiO_2). Las variables clínicas y de laboratorio fueron recogidas en el momento de sospecha del TEP. En aquellos pacientes con COVID-19 en los que la sospecha de TEP se produjo tres o más días después del ingreso hospitalario, se recogieron determinados parámetros de laboratorio al ingreso para evaluar si podrían predecir el desarrollo de TEP a posteriori incluso en ausencia de datos que lo sugirieran. La situación respiratoria fue recogida mediante la variable ratio entre saturación de oxígeno y presión parcial de oxígeno

(SpO₂/FiO₂). Dado que la discordancia entre el dímero-D y el resto de los parámetros inflamatorios fue un motivo frecuente para sospechar TEP en contexto de COVID-19 (122,128), se calculó la variable resultante del cociente entre dímero-D y proteína C-reactiva (PCR) para mitigar el incremento de dímero-D como resultado del estado inflamatorio de la COVID-19.

Los eventos hemorrágicos fueron definidos como mayores siguiendo la definición de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia que incluye en este grupo a hemorragias con desenlace fatal, hemorragia en un área o órgano crítico como intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico, intramuscular con síndrome compartimental o una caída de dos puntos de hemoglobina en g/dl o con necesidad de transfusión de dos o más concentrados de hematíes (147). La recurrencia de TVP fue definida como un nuevo segmento venoso no compresible mediante ecografía doppler o por un aumento en el diámetro venoso de al menos 4 milímetros comparado con la última medida disponible. La recurrencia de TEP fue definida como un nuevo defecto en la ventilación-perfusión o un nuevo defecto intraluminal detectado mediante técnica de imagen (148).

En la comparación entre los episodios de TEP asociado a COVID-19 con los TEP no relacionados con la COVID-19 no se analizaron las variables analíticas puesto que el objetivo era el estudio de las diferencias en los aspectos clínicos.

Las variables continuas fueron expresadas mediante la media y desviación estándar (SD) o mediana y rango intercuartílico (IQR) y fueron comparadas mediante el test de la T de Student para muestras independientes o la U de Mann-Whitney según fuera apropiado. El test de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para valorar la normalidad de la distribución. Las variables discretas se expresaron como valores absolutos y frecuencias relativas y se compararon mediante el test de Chi² de Pearson o el test de Fisher.

Para evaluar el valor predictivo independiente de las variables identificadas, ajustado a otras potenciales variables de confusión, se realizó un análisis multivariante mediante el método de riesgos proporcionales de Cox en el que se incluyeron las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado con un dintel de $p < 0.10$. Para determinar el mejor punto de corte de las variables

Material y métodos

continúas relacionadas de forma independiente con la presencia de TEP se utilizó el análisis de curvas ROC (por sus siglas en inglés de “*Receiver operating characteristics*”) usando el índice de Youden. El algoritmo YEARS fue diseñado para determinar cuándo realizar angio-TC para descartar TEP basado en dos puntos de corte diferentes de dímero-D dependiendo de la presencia de hemoptisis, signos de TVP y el ítem “TEP como diagnóstico más probable (133,149). Así en pacientes que no cumplieran ninguno de estos ítems el punto de corte de dímero-D sería 1000 ng/ml mientras que si cumplieran alguno de ellos sería 500 ng/ml. Siguiendo el método usado para desarrollar el algoritmo YEARS, se elaboró un algoritmo diagnóstico basado para diagnosticar TEP asociado a COVID-19 basado en las variables identificadas en el análisis multivariante y en el mejor punto de corte de dímero-D obtenido en las curvas ROC.

Se consideró un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico fue realizado con el programa informático SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23. Armonk, NY: IBM Corp).

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital 12 de Octubre (referencia 20/117).

RESULTADOS

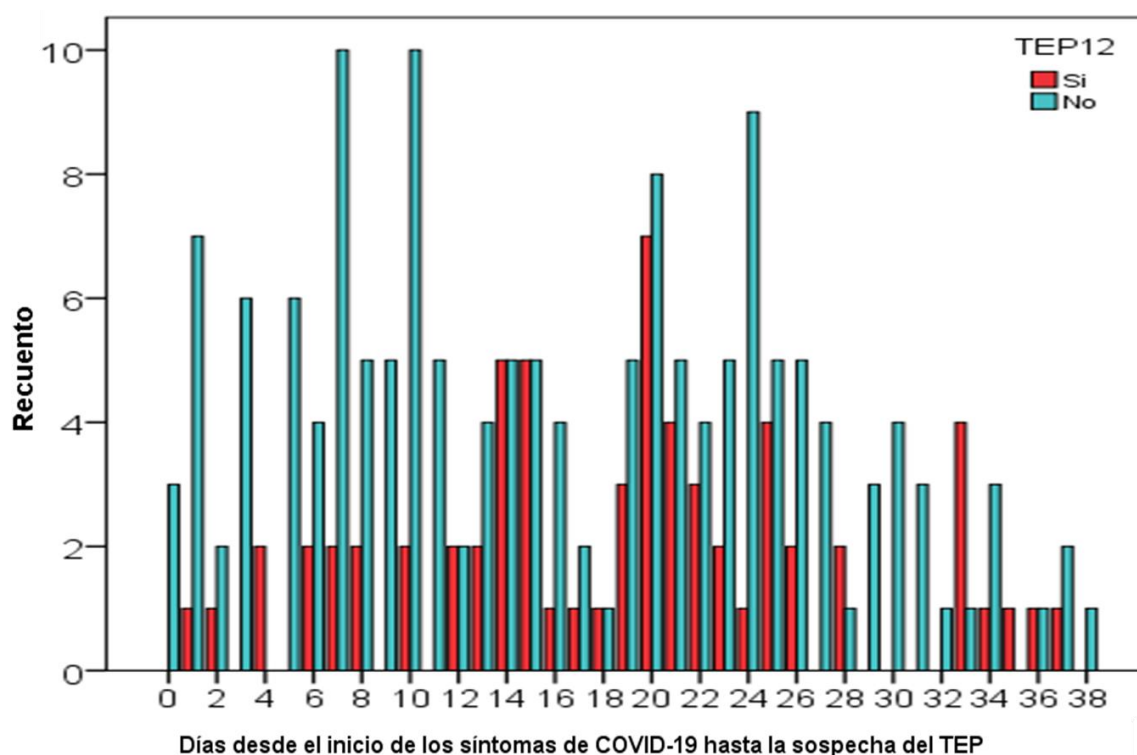
RESULTADOS

1. Pacientes con COVID-19 con sospecha de TEP

1.1 Características basales

Se incluyeron un total de 234 pacientes con sospecha de TEP asociado a COVID-19 a los que se les realizó angio-TC de arterias pulmonares, En 118 casos el TEP se sospechó en el momento del ingreso (50,4%) mientras que en 116 (49,6%) la sospecha se presentó durante la hospitalización, más de tres días después del ingreso. Entre ellos, hubo un total de 69 casos de TEP (29,5%), 29 al ingreso y 40 durante la estancia hospitalaria.

Figura 3. Representación temporal del momento de sospecha de TEP y resultado del angio-TC con respecto al inicio de los síntomas de la COVID-19.



Para una mejor visualización de la figura no se han incluido 2 episodios de TEP diagnosticados en los días 42 y 43, ni otros 7 pacientes sin TEP con angioTC realizados entre los días 41 y 54 en los que no hubo TEP.

Desde el inicio de los síntomas de la COVID-19, la mediana de días transcurridos hasta el ingreso hospitalario fue 7 días y la mediana de días hasta la sospecha de TEP fue de 19 días. Se muestra más en detalle en la figura 3 en la que aparecen representados el número de angio-TC, el día en que se realizaron con

Resultados

respecto al inicio de los síntomas de la COVID-19 y el diagnóstico. Como se puede observar en la imagen, la mayor parte de los eventos tuvieron lugar durante el primer mes del inicio de síntomas de la COVID-19, con una mayor concentración a partir de los 10-14 días, aunque también hubo eventos de TEP durante los primeros días de enfermedad.

La tabla 4 muestra las características clínicas principales de ambos grupos. La edad media de la muestra fue de 64,0 años (48,0-80,0; 95% IC). El sexo masculino fue ligeramente predominante (56,6%). La mediana de índice de masa corporal fue de 28,8 (IQR 24,5-34,3). La hipertensión (43,6%) y la dislipemia (38,9%) fueron los FR cardiovascular más frecuentes. El consumo de tabaco y la EPOC como FR de ETEV fueron relativamente infrecuentes (9,0% y 8,1%, respectivamente). El FR de ETEV más frecuente fue la neoplasia activa (12,4%).

Con respecto a los síntomas en el momento de sospecha de TEP, la mayor parte de los pacientes presentaron tos (74,8%), fiebre (76,9%) y disnea (73,1%) mientras que el dolor torácico de nueva aparición fue registrado en 57 casos (24,4%). La presencia de hemoptisis y signos o síntomas de TVP fue infrecuente, con 7 (3%) y 5 (2,1%) casos respectivamente.

En relación con los hallazgos de la exploración física, la mediana de PAS fue de 124mmHg (IQR 110-140), siendo menor de 100mmHg en 23 casos (10%). La mediana de FC fue de 89 latidos por minuto (IQR 79-105), siendo mayor de 100 en 63 casos (27%). La mediana de frecuencia respiratoria fue de 20 respiraciones por minuto (IQR 16-28) y en 51 casos (23,7%) fue mayor de 24. La mediana de SAFI fue de 335,7 (IQR 200-470), teniendo como referencia que una SpO₂ de 92% a aire ambiente (FiO₂ de 0,21) equivale a una SAFI de 440 aprox.

En cuanto a los parámetros bioquímicos más relevantes, la mediana de D-dímero fue de 3414 ng/ml (IQR 1544-6510), de PCR 3,43 mg/dl (IQR 0,95-8,71) de lactato deshidrogenasa (LDH) 366 U/L (IQR 273-510) y de ferritina 1247 ng/ml (IQR 621-2170). Sobre los valores del hemograma, la mediana de leucocitos fue de 8500/ μ L (IQR 6800-11300), de neutrófilos de 6500/ μ L (IQR 4100-8800), de linfocitos 1100/ μ L (IQR 700-1750) y de plaquetas 267000/ μ L (207000-386000).

Tabla 4. Características clínicas en el momento de sospecha del tromboembolismo pulmonar (TEP). Grupo de TEP frente al grupo sin TEP

Variable	TEP (n=69)	No TEP (n=165)	Valor P
Edad (años)	64,7 (48,0-81,4)	63,6 (47,9-79,3)	0,69
Sexo (hombre)	43 (62,3%)	88 (53,3%)	0,207
IMC (kg/m ²)	27,8 (2,6-31,9)	29,2 (23,2-35,2)	0,18
Consumo de tabaco	4 (5,8%)	17 (10,3%)	0,06
EPOC	4 (5,8%)	15 (9,1%)	0,40
Hipertensión	30 (43,5%)	72 (43,6%)	0,98
Diabetes mellitus	18 (26,1%)	33 (20,0%)	0,30
Dislipemia	30 (43,5%)	61 (37,2%)	0,37
Fibrilación auricular	3 (4,3%)	5 (3,0%)	0,61
Cáncer activo	8 (11,6%)	21 (12,7%)	0,81
Ingreso reciente	4 (5,8%)	18 (10,9%)	0,22
Trombosis previa	0 (0,0%)	6 (3,6%)	0,11
Antecedentes familiares de trombosis	0 (0,0%)	2 (1,2%)	0,36
Días de síntomas hasta el ingreso**	7 (5-14)	7 (5-11)	0,72
Días de síntomas hasta el angioTC**	20 (14-25)	16 (8-25)	0,10
Tos	52 (75,4%)	123 (74,5%)	0,90
Fiebre	51 (73,9%)	129 (78,2%)	0,48
Disnea	56 (81,2%)	115 (69,7%)	0,071
Dolor torácico de nueva aparición	25 (36,2%)	32 (19,4%)	0,006
Hemoptisis	5 (7,2%)	2 (1,2%)	0,013
Datos de TVP	5 (7,2%)	0 (0,0%)	0,0001
Presión arterial sistólica (mmHg)	130 (116-143)	123 (106-140)	0,39
Frecuencia cardiaca (lpm)	92 (80-109)	88 (78-104)	0,033
Frecuencia respiratoria (rpm)	20 (18-28)	19 (16-27)	<0,001
SpO ₂ /FiO ₂	326,3 (138,9-463,8)	335,7 (202,3-470)	0,215

Los datos se presentan como números totales con el porcentaje o como medianas y rango intercuartílico o medias y desviación estándar. EPOC: *enfermedad pulmonar obstructiva crónica*; FiO₂: *fracción de oxígeno inspirado*; IMC: *índice de masa corporal*; lpm: *latidos por minuto*; rpm: *respiraciones por minuto*; SpO₂: *saturación de oxígeno*; TEP: *tromboembolismo pulmonar*; TVP: *trombosis venosa profunda*.

* En tres pacientes el diagnóstico de TVP fue confirmado por ecografía doppler y en dos pacientes se asumió por la presencia de datos de TVP (dolor, eritema, calor o aumento de volumen unilateral de una extremidad) y el diagnóstico de TEP para evitar la exposición del radiólogo.

** Días desde el inicio de los síntomas de la COVID-19 hasta el ingreso hospitalario o hasta la realización del angioTC

Resultados

El ingreso hospitalario fue necesario en el 85,5% de la muestra. El 14,5% restante recibieron el alta directamente desde el área de urgencias. La mediana de estancia hospitalaria fue de 14 días. Del total, 47 pacientes (20,1%) precisaron ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y 26 (11,1%) fallecieron durante el ingreso.

1.2 Comparación entre el grupo de TEP y el grupo sin TEP

Ambos grupos fueron similares en términos de edad, sexo, índice de masa corporal FR cardiovascular y FR de ETEV.

Con respecto a los signos y síntomas registrados, el dolor torácico de nueva aparición (36,2% vs. 19,4%; $P=0,006$), hemoptisis (7,2% vs. 1,2%; $P=0,013$) y signos o síntomas de TVP (7,2% vs. 0,0%; $P=0,0001$) fueron más frecuentes en el grupo de TEP. La tos, fiebre y disnea fueron igual de frecuentes en ambos grupos. Sin embargo, el grupo de TEP presentó una frecuencia cardíaca y respiratoria ligeramente más alta de forma estadísticamente significativa.

En cuanto a los parámetros de laboratorio y variables pronósticas (Tabla 5), el dímero-D (6549 vs. 2290 ng/ml; $P=0,0001$), PCR (4,00 vs. 2,25 mg/dl; $P=0,014$), LDH (386 vs. 251 U/L; $P=0,005$) y cociente D-dímero/PCR (2095 vs. 1469; $P=0,037$), fueron significativamente mayores en el grupo de TEP en el momento de sospecha. Del mismo modo, en aquellos casos en los que se sospechó el TEP pasados más de tres días del ingreso, el dímero-D (1415 vs. 745 ng/ml; $P=0,001$), la PCR (17,46 vs. 10,91 mg/dl; $P=0,008$), la LDH (488 vs. 390 U/L; $P=0,001$) y el recuento de neutrófilos (6500 vs. 5100/ μ L; $P=0,006$) al ingreso fueron superiores en el grupo de TEP. No se encontraron diferencias en mortalidad, duración del ingreso ni necesidad de ingreso en UCI.

1.3 Análisis del dímero-D

Los valores de dímero-D más elevados se relacionaron con mayor frecuencia con la presencia de TEP. El grupo de dímero-D mayor de 3000 ng/ml presentó un 49,1% de TEP mientras que el grupo entre 1000 y 2999 ng/ml hubo un 11,5% y ninguno en el grupo de dímero-D menor de 1000 ng/ml. De acuerdo con el análisis

de curvas ROC, el punto de corte óptimo para el diagnóstico de TEP fue 3313 ng/ml con una sensibilidad del 82,4% y una especificidad del 62,5%.

Tabla 5. Parámetros de laboratorio y variables pronósticas de los pacientes con COVID-19 con sospecha de TEP. Grupo de TEP vs. grupo sin TEP

Variable	TEP (n=69)	Sin TEP (n=165)	Valor P
D-dímero (ng/ml)	6549 (3526-32656)	2290 (1230-4771)	<0,001
D-dímero ¹ (ng/ml)	1415 (909-5440)	745 (538-1758)	0,001
Hemoglobina (g/dl)	13,2 (12,1-14,0)	12,8 (10,7-14,3)	0,293
Leucocitos (n°/μL)	9250 (6650-12400)	8200 (6900-10900)	<0,001
Neutrófilos (n°/μL)	7750 (4400-10000)	6250 (4025-8500)	<0,001
Neutrófilos ¹ (n°/μL)	6500 (4200-9450)	5100 (3600-7000)	0,006
Linfocitos (n°/μL)	1150 (800-1700)	1100 (700-1900)	0,30
Linfocitos ¹ (n°/μL)	775 (525-1050)	700 (500-1100)	0,11
Plaquetas (×10 ³ /μL)	267 (210-402)	268 (192-383)	0,13
Creatinina (mg/dl)	0,83 (0,63-0,97)	0,78 (0,63-0,95)	0,89
PCR (mg/dl)	4,00 (1,33-8,73)	2,25 (0,93-8,61)	0,014
PCR ¹ (mg/dl)	17,46 (8,70-29,35)	10,91 (6,26-18,67)	0,008
LDH (U/L)	386 (285-519)	351 (269-504)	0,005
LDH ¹ (U/L)	488 (360,5-644)	390 (301-491)	0,001
Cociente D-dímero/PCR	2095,0 (716,1-10857,6)	1469,0 (402,0-5079,9)	0,037
Ferritina (ng/ml)	1085 (778-1792)	1317 (501-2401)	0,52
Estancia (días)	13 (8-23)	15 (8-26)	0,057
Ingreso hospitalario	67 (97,1%)	133 (80,6%)	0,001
Ingreso en UCI	16 (23,2%)	31 (18,8%)	0,44
Mortalidad	10 (14,5%)	16 (9,7%)	0,29

LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C-reactiva; TEP: tromboembolismo pulmonar; UCI: unidad de cuidados intensivos.

El valor de las variables mostradas es el correspondiente al día en el que se sospechó el evento. ¹: Valor en el momento del ingreso en aquellos pacientes en los que se sospechó el TEP tres o más días después, durante la hospitalización,

1.4 Análisis multivariante

El análisis multivariante (tabla 6) incluyendo las variables estadísticamente significativas obtenidas en el análisis univariante (modelo 1) identificó el dolor torácico de nueva aparición (OR: 3,39; IC 95% 1,60-7,16), la elevación del cociente D-dímero frente a PCR y el recuento de neutrófilos (OR: 1,16; IC 95% 1,06-1,28; por cada incremento de 1000 células/ μ L) como predictores independientes de TEP asociado a COVID-19.

Dada la escasa presencia de hemoptisis y signos o síntomas de TVP (siete y cinco pacientes respectivamente), se creó una variable definida por la presencia de al menos una de ellas. Así, se desarrolló un modelo multivariante incluyendo esta variable combinada y excluyendo el recuento de neutrófilos (frecuentemente elevados como consecuencia del tratamiento con corticoides en casos graves de COVID-19) y el cociente D-dímero frente a PCR (por tratarse de una variable generada matemáticamente). Este nuevo modelo identificó la variable combinada de hemoptisis o signos de TVP (OR 8,5; IC 95%: 1,6-44,0), el dolor torácico de nueva aparición (OR 2,9; IC 95% 1,4-6,0) y la elevación de D-dímero (OR 1,028; IC 95%: 1,011-1,045; por cada incremento de 1000 ng/ml) como factores independientes predictivos de TEP asociado a COVID-19.

Tabla 6. Análisis multivariante

Modelo 1

Variable	OR	IC 95%	Valor P
Dolor torácico	3,39	1,60-7,16	0,001
Neutrófilos *	1,16	1,06-1,28	0,002
D-dímero/PCR *	1,016	1,002-1,033	0,033

Modelo 2

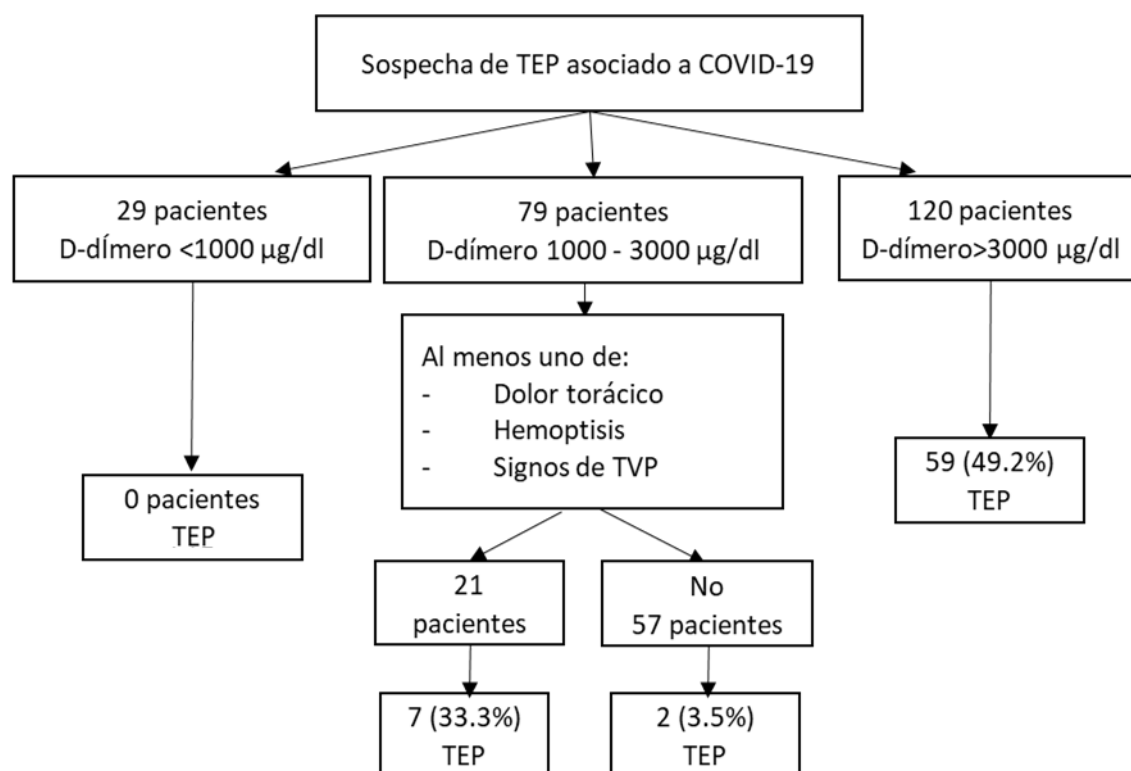
Dolor torácico	2,79	1,36-5,72	0,005
Hemoptisis y/o TVP	8,10	1,58-41,50	0,012
D-dímero *	1,028	1,011-1,045	0,001

Modelo 1: incluye las variables estadísticamente significativas obtenidas en el análisis univariante. Modelo 2: incluye la variable combinada hemoptisis y/o signos de trombosis venosa profunda, excluye el recuento de neutrófilos y el cociente D-dímero frente a proteína-C reactiva. PCR: proteína C-reactiva; TVP: signos de trombosis venosa profunda
*: por cada incremento de 1000 unidades

1.5 Algoritmo diagnóstico

Siguiendo el método usado para desarrollar el algoritmo YEARS, se elaboró un algoritmo en dos pasos para guiar la realización de angio-TC por sospecha de TEP asociado a COVID-19 (Figura 4). El primer paso determinado por el D-dímero, como predictor más potente de TEP, con dos valores discriminantes en 3000 ng/ml, de acuerdo con el punto de corte óptimo obtenido en las curvas ROC y el análisis en el que se había obtenido un 49,1% de TEP con dímero-D mayor de 3000 ng/ml; y el segundo punto de corte en 1000 ng/ml dado que no se registraron eventos con un D-dímero inferior a esta cifra. Así, en aquellos pacientes con un D-dímero entre 1000 and 3000ng/ml el segundo paso se basó en la presencia de al menos uno de dolor torácico, hemoptisis o signos de TVP puesto que la presencia de uno de estos factores incrementó el riesgo de TEP en este grupo de 11,5% a 33,3%.

Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19



TEP: tromboembolismo pulmonar

* 6 pacientes no fueron incluidos en esta figura puesto que no había registrado valor de D-dimero. Uno de ellos tuvo TEP.

Resultados

En nuestra muestra, si se hubiera limitado la realización de angio-TC a pacientes con D-dímero mayor de 3000ng/ml y a aquellos con D-dímero entre 1000 and 3000ng/ml que presentaran al menos dolor torácico de nueva aparición, hemoptisis o signos de TVP, se habrían evitado 79 angio-TC (33,8% del total) y el rendimiento diagnóstico habría aumentado a un 44,5% (69/155). Por otra parte, habrían quedado sin diagnosticar 2 de 69 (2,9%) episodios de TEP. Uno de ellos falleció, una mujer de 65 años con adenocarcinoma gástrico metastásico que falleció como consecuencia de la neoplasia, y el otro un hombre de 50 años que sufrió un TEP lobar, no requirió oxígeno suplementario y recibió el alta a los cinco días de ingreso.

2. Comparación de TEP asociado a COVID-19 frente a TEP no relacionado con la COVID-19

En la comparación del TEP asociado a COVID-19 frente al TEP no relacionado con la COVID-19 se incluyó un total de 229 pacientes. De todos ellos, 79 fueron eventos de TEP relacionados con la COVID-19, grupo COVID, y 150 sin relación con la COVID-19, al que nos referiremos como grupo control.

Las características de ambos grupos se muestran en la tabla 3. El grupo COVID tenía una edad significativamente menor con 61 frente a 67 años de mediana y el IMC también fue menor 25,8 frente a 27,4 (kg/m²) de mediana. Hubo cierta predominancia del sexo masculino en los dos grupos, 55,7% en el grupo COVID y 56,0% en el grupo control. En ambos grupos la mediana de IMC indicaba sobrepeso, 25,8 kg/m² en el grupo COVID y 27,4 kg/m² en el grupo control. Tampoco existieron diferencias con respecto a la presencia de comorbilidad relacionada con el riesgo cardiovascular, con porcentajes similares de hipertensión (39,2% vs. 39,9%), diabetes mellitus tipo 2 (12,7% vs. 14,1%), fibrilación auricular (7,6% vs. 2,7%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (6,3% vs. 8,7%).

En el análisis de FR de ETEV la neoplasia (15,2% vs. 39,3%; $p < 0,001$), la cirugía en los dos meses previos (0,0% vs. 8,0%; $p = 0,01$) y el antecedente de un evento previo de ETEV (2,5% vs. 15,3%; $p = 0,003$) fueron menos frecuentes en el grupo COVID que en el grupo control. Únicamente fue más frecuente en el grupo COVID la inmovilidad previa durante más de tres días (92,3% vs. 27,5%; $p < 0,001$).

Con respecto a la presentación clínica, los signos de TVP (7,6% vs. 22,7%; $p = 0,004$) y el síncope (1,3% vs. 8,1%; $p = 0,035$) fueron menos frecuentes en el grupo COVID. No existieron diferencias en el porcentaje de hemoptisis (5,1% vs. 4,7%), tos (34,6% vs. 28,2%) ni dolor torácico (40,5% vs. 48,3%). Tampoco hubo diferencias con respecto a la frecuencia cardíaca, hipotensión, ni frecuencia respiratoria. Únicamente la fiebre (32,9% vs. 17,3%; $p = 0,007$) fue más frecuente en el grupo COVID.

En cuanto a las pruebas complementarias, se registró una tendencia hacia una menor presencia de hallazgos electrocardiográficos sugestivos de sobrecarga de cavidades derechas, pero sin significación estadística (15,2% vs. 24,7%; $p = 0,096$)

Resultados

en el grupo COVID. A expensas principalmente de la presencia de ondas T negativas en precordiales (3,4% vs. 19,0%; $p= 0,004$). Ambos grupos presentaron tasas similares de bloqueo de rama derecha (8,3% vs. 4,9%) y de patrón S1Q3T3 (10,2% vs. 9,8%). La radiografía de tórax presentó alteraciones de forma más frecuente en el grupo COVID (88,1% vs. 65,9%; $p=0,001$) y la localización central del trombo o afectación de una arteria pulmonar principal fue menos frecuente en el grupo COVID (13,9% vs. 35,3%; $p=0,001$), así como la localización lobar (14,6% vs. 30,1%; $p=0,001$). Mientras que la localización segmentaria (48,1% vs. 30,1%; $p = 0,008$) y subsegmentaria (23,4% vs. 7,7%; $p = 0,001$) fueron más frecuentes en el grupo COVID. Los parámetros de sobrecarga derecha en el TC o ecocardiografía fueron similares en ambos grupos (24,1% vs. 28,0%, $p >0,2$).

En relación con el pronóstico y seguimiento, la supervivencia al año fue similar en ambos grupos (81% vs. 82%; $p > 0,2$). Sin embargo, la mortalidad durante el primer mes fue mayor en el grupo COVID (12,7% vs. 4,0%; $p=0,015$) y la mortalidad entre el segundo y tercer mes fue mayor en el grupo control (9,7% vs. 2,6%; $p=0,05$). En el grupo de TEP asociado a COVID-19 no se identificaron recidivas de ETEV mientras que en el grupo control hubo 4 (2,7%), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística ($p = 0,143$).

La duración del tratamiento anticoagulante fue equivalente en ambos grupos (140 vs. 153 días de mediana; $p > 0,2$). La tasa de sangrado durante el primer mes fue mayor en el grupo COVID (10,1% vs. 1,3%; $p=0,004$). Sin embargo, no se observaron diferencias en sangrado del segundo al tercer mes (0% vs. 2,0%; $p > 0,2$) ni a los doce meses al final del seguimiento (10,1% vs. 6,0%; $p > 0,2$). La totalidad de los eventos hemorrágicos en el grupo de TEP asociado a COVID-19 tuvo lugar en el primer mes, y la mitad de ellos fueron considerados sangrados graves. De los 4 pacientes que presentaron una hemorragia grave, uno de ellos falleció a los 7 días del ingreso y se consideró que la hemorragia fue la causa de la muerte. Los 3 restantes no fallecieron. Por tanto, la hemorragia fue el causante de 1 de los 1 (10%) fallecimientos que sucedieron durante el primer mes en este grupo. La tasa de sangrado grave a un año fue similar en ambos grupos (5,1% vs. 3,3%; $p > 0,2$).

Tabla 7. Características del tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19 frente al TEP no relacionado con la COVID-19

Variable	Grupo COVID-19 (n = 79)	Grupo control (n = 150)	Valor P
Características basales			
Edad (años)	61 (32)	67 (31)	0,016
Sexo (hombre)	44 (55,7%)	84 (56,0%)	0,97
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25.8 (7,1)	27,4 (6,9)	0,03
Hipertensión	31 (39,2%)	59 (39,9%)	0,93
Diabetes mellitus tipo 2	10 (12,7%)	21 (14,1%)	0,76
Enfermedad renal crónica	5 (6,3%)	8 (5,4%)	0,37
Fibrilación auricular	6 (7,6%)	4 (2,7%)	0,08
EPOC	5 (6,3%)	13 (8,7%)	0,53
Neoplasia activa	12 (15,2%)	59 (39,3%)	< 0,001
Cirugía previa (2 meses)	0 (0%)	12 (8,0%)	0,01
Inmovilidad > 3 días	72 (92,3%)	41 (27,5%)	0,001
ETEV previa	2 (2,5%)	23 (15,3%)	0,003
Antecedente familiar de ETEV	2 (2,8%)	6 (4,1%)	0,56
Hallazgos clínicos			
Signos o síntomas de TVP	6 (7,6%)	34 (22,7%)	0,004
Dolor unilateral de miembro inferior	4 (5,1%)	26 (17,4%)	0,008
Edema unilateral de miembro inferior	5 (6,3%)	32 (21,3%)	0,003
Hemoptisis	4 (5,1%)	7 (4,7%)	0,89
Disnea	60 (75,9%)	103 (69,1%)	0,28
Síncope	1 (1,3%)	12 (8,1%)	0,035
Dolor torácico	32 (40,5%)	72 (48,3%)	0,26
Fiebre	26 (32,9%)	26 (17,3%)	0,007
Tos	27 (34,6%)	42 (28,2%)	0,09
Frecuencia cardíaca (lpm)	94 (25)	94 (30)	0,42
Presión arterial sistólica (mmHg)	123 (27)	128 (28)	0,62
Hipotensión (PAS < 100 mmHg)	5 (6,3%)	19 (12,8%)	0,13
Frecuencia respiratoria (rpm)	24 (12)	24 (11)	0,15

Tabla 6 continuación. Características del tromboembolismo pulmonar asociado a COVID-19 frente al TEP no relacionado con la COVID-19

Variable	Grupo COVID-19 (n = 79)	Grupo control (n = 150)	Valor P
Pruebas complementarias			
Sobrecarga derecha en ECG	12 (15,2%)	37 (24,7%)	0,096
Bloqueo de rama derecha	5 (8,3%)	6 (4,9%)	0,46
Patrón S1Q3T3	6 (10,2%)	51 (14,6%)	0,251
T negativa en precordiales	2 (3,4%)	23 (19,0%)	0,004
Radiografía de tórax con alteraciones	59 (88,1%)	80 (65,0%)	0,001
Afectación de arterias principales o localización central	11 (13,9%)	53 (35,3%)	0,001
TEP lobar	13 (14,6%)	43 (30,1%)	0,001
TEP segmentario	37 (48,1%)	43 (30,1%)	0,008
TEP subsegmentario	18 (23,4%)	11 (7,7%)	0,001
Pronóstico y seguimiento			
Duración anticoagulación (días)	140 (172)	154 (145)	0,24
Mortalidad a un año	15 (19,0%)	27 (18,0%)	0,80
Mortalidad a un mes	10 (12,7%)	6 (4,0%)	0,041
Mortalidad del segundo al tercer mes	2 (2,5%)	14 (9,7%)	0,05
Recidivas a un año	0 (0,0%)	4 (2,7%)	0,12
Hemorragias a un año	8 (10,1%)	9 (6,0%)	0,65
Hemorragia mayor	4 (5,1%)	5 (3,3%)	0,95
Hemorragias el primer mes	8 (10,1%)	2 (1,3%)	0,004
Hemorragia del segundo al tercer mes	0 (0,0%)	3 (2,0%)	0,21

Los datos se presentan como valores absolutos y porcentajes, medianas y rango intercuartílico o medias y desviación estándar. ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad pulmonar obstructive crónica; ETEV: enfermedad tromboembólica; ETT: ecocardiograma transtorácico; PAS: presión arterial sistólica; TC: tomografía computarizada.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo en primer lugar era identificar los factores predictores de TEP asociado a COVID-19 con la hipótesis de que existen variables clínicas que pueden predecir la presencia de esta entidad para posteriormente desarrollar un método mediante el cual optimizar su diagnóstico. Y, en segundo lugar, comparar el TEP asociado a COVID-19 con el TEP no relacionado con la COVID-19; con el planteamiento de que la presencia de un mecanismo fisiopatológico diferente a expensas de un mayor protagonismo de la trombosis local a nivel pulmonar tendría como consecuencia diferencias entre estas entidades, tanto en términos de presentación clínica como en el pronóstico.

Para responder al primer objetivo se registraron los pacientes ingresados con COVID-19 a los que se realizó angio-TC por sospecha de TEP y se compararon las características del grupo con TEP y el grupo sin TEP con especial interés por los signos y síntomas en el momento de sospecha.

Diversos estudios previos han sido realizados con el mismo objetivo de identificar factores predictores de TEP asociado a COVID-19 pero la mayoría de ellos centraron su interés en parámetros analíticos y radiológicos (121,128,136,145,150,151), o recabaron escasa información con respecto a los signos y síntomas en el momento de presentación (122,125). Este trabajo aporta información novedosa con respecto a la utilidad de los hallazgos clínicos fundamentales para el diagnóstico de TEP asociado a COVID-19.

La característica diferencial de nuestro estudio es la alta probabilidad pretest de TEP en la muestra de pacientes con COVID-19 puesto que se realizó el angio-TC para descartar la sospecha clínica planteada por el médico tratante.

Se registraron 69 eventos de TEP asociado a COVID-19 entre un total de 234 casos sospechosos, lo que resultó un rendimiento diagnóstico del angio-TC del 29,5%. En la literatura se ha reportado un amplio margen de rendimiento diagnóstico entre un 8% y un 40% (116,122,124,125,152). Probablemente este amplio rango diagnóstico se deba a los diferentes criterios seguidos en cada estudio para realizar el angio-TC. En un estudio francés de 24 centros con diseño similar realizaron angio-TC a 1240 pacientes del total de los 2878 ingresados por COVID-19,

Discusión

lo que supone un 43,1% (116). De esos 1240, 108 presentaron TEP (8,3%). La indicación para realizar angio-TC fue la presencia de insuficiencia respiratoria no acorde con la afectación radiológica y excluyeron aquellos pacientes con ingreso previo en UCI. En nuestro trabajo no se ha tenido en cuenta el total de pacientes con COVID-19 ingresados, pero durante el periodo de reclutamiento hubo más de 2500 pacientes ingresados por COVID-19 por lo que el porcentaje de realización de angio-TC es inferior al 10%, incluyendo además pacientes con ingreso en UCI. Nuestros resultados coinciden en mayor medida con los de Mestre et al. (122) 29,5% que realizaron 91 angio-TC con diagnóstico de TEP en 29 (31,9%), en un total de 452 pacientes ingresados por COVID-19 en un servicio de medicina interna.

La mortalidad obtenida en la muestra de pacientes con COVID-19 del 11% y la necesidad de ingreso en UCI de 20,1% indican que se trata de una muestra de pacientes con COVID-19 grave. Este argumento es apoyado por el predominio de insuficiencia respiratoria, con una mediana de SAFI de 335,7 (teniendo como referencia que una SpO₂ de 92% a aire ambiente equivale a una SAFI de 440 aproximadamente), y los datos de laboratorio con elevación de los marcadores analíticos de gravedad, principalmente PCR, LDH, dímero-D y recuento de neutrófilos.

La comparación entre los grupos de pacientes con COVID-19 con y sin TEP muestra que determinadas variables clínicas como el dolor torácico de nueva aparición, la hemoptisis, los signos o síntomas de TVP, la taquicardia y la taquipnea fueron estadísticamente más frecuentes en el grupo con TEP. Merece un especial interés el dolor torácico de nueva aparición, puesto que en el análisis multivariante resultó ser una variable predictiva de TEP estadísticamente significativa de forma independiente con OR de 3,3. En comparación con este resultado, en un estudio similar, Fauvel et al. (116) obtuvieron distintas variables clínicas relacionadas con el TEP asociado a COVID-19, como el sexo masculino (OR 1,83; p=0,009), una menor presión arterial de oxígeno (77 vs 82mmHg, p=0,045) y el dolor torácico (19,4% vs 9,9%, OR 2,21; p=0,004). Sin embargo, en su trabajo, el dolor torácico no consiguió la significación estadística en el análisis multivariante por lo que no apareció como predictor independiente de TEP (113). En contraste con estos resultados, Gervaise et al. (125) no obtuvieron diferencias con respecto al dolor torácico entre el grupo

con TEP y el grupo control sin TEP, aunque la edad y el dímero-D fueron mayores en el grupo con TEP. No obstante, el limitado número de pacientes incluidos (n=72) con únicamente 13 episodios de TEP, podría explicar las diferencias con nuestros resultados.

Dado que la hemoptisis y los signos y síntomas de TVP en nuestra muestra fueron infrecuentes, se creó una variable combinada considerando la presencia de al menos una de ellas. El respectivo análisis multivariante identificó esta variable combinada como factor predictor independiente de TEP asociado a COVID-19 junto con el dolor torácico de nueva aparición y el dímero-D. Este resultado muestra la importancia de los hallazgos clínicos que, combinados con los parámetros de laboratorio, optimizan el proceso diagnóstico del TEP asociado a COVID-19.

Con respecto a los FR de ETEV, en nuestro trabajo no encontramos diferencias entre el grupo TEP y el grupo sin TEP. Aunque ese no era el objetivo y el diseño del estudio no es adecuado para ello, dado que para valorar este aspecto se debería haber recogido una muestra de pacientes con COVID-19 y analizar el desarrollo de TEP comparando los FR de ETEV de aquellos que presentaron TEP con los que no, no solo a aquellos a los que se les hubiera realizado angio-TC. Por su parte, Fauvel et al. describieron que el sexo masculino y el tiempo desde el inicio de los síntomas de la COVID-19 hasta la hospitalización fueron más frecuentes en el grupo con TEP (116). Sin embargo, estos resultados se deben interpretar con cautela ya que al igual que en nuestro trabajo, el diseño de este estudio no estaba dirigido a este propósito ya que se recogieron únicamente los pacientes a los que se realizó angio-TC, por lo que puede ser susceptibles de sesgos.

En nuestros resultados, los parámetros de laboratorio relacionados con gravedad de la COVID-19 fueron más elevados en el grupo de TEP asociado a COVID-19, proteína C-reactiva, LDH, neutrofilia y dímero-D. Además, en el grupo de pacientes en los que no se sospechó el TEP en el momento del ingreso, la proteína C-reactiva, el dímero-D, la LDH y el recuento de neutrófilos resultaron más elevados en el grupo de pacientes que posteriormente fueron diagnosticados de TEP. Estos resultados coinciden con la literatura previa en la que se refleja que uno de los principales FR para desarrollar TEP es la propia gravedad de la COVID-19 (112,113),

Discusión

incluso desde el momento del ingreso, dato que refleja la importancia de la profilaxis de enfermedad tromboembólica en estos pacientes.

En el análisis multivariante las variables de laboratorio predictoras de TEP asociado a COVID-19 de forma independiente fueron el dímero-D y el cociente del dímero-D frente a la proteína C-reactiva en lugar de la proteína C-reactiva aislada. La superioridad estadística del cociente señala el interés de la discordancia entre el dímero-D y la proteína C-reactiva, como variable cuantificable aritméticamente, con el objetivo de mitigar la elevación del dímero-D como consecuencia de la inflamación sistémica que provoca la COVID-19. Hasta el momento no había referencias en la literatura de ningún parámetro que aportara este tipo de información en contexto de la COVID-19 ni en otras circunstancias similares en las que la existencia de un desencadenante proinflamatorio es a la vez FR de ETEV, por lo que disminuye más si cabe el valor predictivo positivo del dímero-D. No se aporta un punto de corte exacto para esta variable puesto que el objetivo no era calcular un valor específico sino evaluar y confirmar su utilidad como herramienta diagnóstica.

La mortalidad en el grupo de TEP fue del 14,5% y en el grupo sin TEP del 9,7% sin existir diferencias significativas. Estos datos son similares a los descritos por Fauvel et al. con mortalidad del 12,5% en el grupo de TEP y del 8,7% en el grupo sin TEP, también sin diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos, al igual que en otros trabajos (116,122). Tampoco existieron diferencias en nuestro trabajo en cuanto a la necesidad de ingreso en UCI (23,2% vs 18,8%; $p>0,2$). Esta ausencia de diferencias en términos pronósticos podría sugerir que la gravedad y mortalidad en este escenario están condicionadas por la propia gravedad de la COVID-19 más que por el TEP junto con las posibles complicaciones relacionadas con la anticoagulación en forma de sangrado puesto que uno de los diez fallecimientos producidos durante el primer mes en el grupo con TEP fue a causa de la hemorragia. Una interpretación alternativa es la que realizaron Luu et al. (145) en un estudio similar al nuestro en el que no obtuvieron diferencias de mortalidad ni durante el ingreso ni durante al año de seguimiento entre los grupos con y sin TEP. Aunque sí que observaron durante el ingreso que en el grupo con TEP se producía antes el end-point combinado de ingreso en UCI o mortalidad con una media de 3

días antes y una tendencia a una mayor necesidad de ingreso en UCI sin llegar a la significación estadística (19.6% vs 12.4%, $p = 0.16$). Estos autores consideraron que la ausencia de diferencias en términos pronósticos se debía al efecto beneficioso del cribado generalizado de TEP, lo que permitió realizar un diagnóstico y tratamiento precoz. En la comparación directa de los resultados, estos autores obtuvieron una mortalidad durante el ingreso del 19,6% en el grupo con TEP y del 26,1% al año de seguimiento mientras que en nuestro estudio la mortalidad durante el ingreso fue de 14,5% y al año de seguimiento del 19%. Esta menor mortalidad en nuestra muestra podría deberse a la menor edad media, en torno a 65 años, en comparación con la media alrededor de los 70 años en su registro.

El siguiente paso fue utilizar los resultados del análisis multivariante para desarrollar un algoritmo mediante el cual optimizar el diagnóstico del TEP asociado a COVID-19. Para ello seguimos el mismo método llevado a cabo para la elaboración del algoritmo YEARS (133,149). El algoritmo YEARS propone dos puntos de corte de dímero-D diferentes para guiar la realización de angio-TC de arterias pulmonares en función de la presencia de hemoptisis, signos de TVP y el ítem “el TEP es el diagnóstico más probable”. De forma que, si alguno de estos factores se cumple, el punto de corte de dímero D es de 500ng/ml, y en caso contrario el valor discriminante es 1000ng/ml, es decir, es menos exigente con el dímero-D si hay datos objetivos que hagan sospechar esta entidad. Sin embargo, como muestran nuestros resultados, la hemoptisis y los signos de TVP son poco frecuentes en pacientes con TEP asociado a COVID-19. Además, el TEP es improbable que sea considerado el diagnóstico más probable en contexto de la COVID-19 dada la presencia de una causa para la insuficiencia respiratoria, la neumonía. Teniendo en cuenta esta circunstancia, incorporamos en nuestro algoritmo aquellas variables que fueron identificadas en el análisis multivariante. De esta forma incluimos los valores de dímero-D de 1000 y 3000ng/ml, el dolor torácico de nueva aparición, la hemoptisis y los signos de TVP. Los valores elegidos de dímero-D son el resultado del análisis individualizado de esta variable. A pesar de que el punto de corte óptimo obtenido fue de 3313ng/ml preferimos optar por una cifra que aportara una sensibilidad y valor predictivo negativos próximos al 100%. De esta forma, puesto que no se observó ningún evento con dímero-D inferior a 1000ng/ml, por debajo de

Discusión

esta cifra se consideraría descartado el TEP, salvo que por otros datos clínicos se sospechara esta posibilidad. Por el lado contrario, dado que en aquellos pacientes con dímero-D mayor de 3000ng/ml la probabilidad de TEP era prácticamente del 50%, en esta situación el algoritmo indicaría realizar angio-TC. Por último, con valores de dímero-D entre 1000 y 2999ng/ml, donde la probabilidad de TEP era en torno al 10%, el siguiente paso lo determinaría la presencia de dolor torácico, hemoptisis o signos de TVP; cuya presencia indicaría la realización de angio-TC. La aplicación de este algoritmo a nuestra muestra habría optimizado el proceso diagnóstico del TEP asociado a COVID-19 y se habrían evitado más de un 30% de los angio-TC realizados en unas circunstancias de gran demanda asistencial. Por otra parte, si hubiéramos aplicado este algoritmo al total de pacientes ingresados por COVID-19 se habría realizado también un número considerable de angio-TC por valores elevados de dímero-D. Sin embargo, de acuerdo con las características del diseño del estudio, la aplicación de nuestros resultados se dirigiría a aquellos pacientes en que se sospecha TEP en el momento antes de realizar el angio-TC, para valorar si se puede descartar razonablemente la posibilidad de TEP utilizando los datos disponibles en ese momento, por lo que no se puede extrapolar al total de los pacientes ingresados con COVID-19-. La tasa de falsos negativos obtenida del 2,9% es aceptable considerando el límite del 3% reflejado en la literatura, que se corresponde con la tasa de falsos negativos observada tras realizar un angio-TC de arterias pulmonares (153). Para dar solidez a estos resultados y poder utilizar con seguridad este algoritmo en la práctica clínica sería necesario un estudio de validación prospectiva.

En un estudio similar al nuestro de pacientes con COVID-19 en el que compararon el pronóstico de los pacientes con y sin TEP realizaron un cribado sistemático utilizando el algoritmo YEARS (145). Registraron un total de 637 pacientes entre los que diagnosticaron 46 eventos de TEP (7,2%). Descartaron TEP por dímero-D inferior al punto de corte en 297 (46,6%) y en 340 (53,4%) realizaron angio-TC de acuerdo con el algoritmo, lo que supone un rendimiento diagnóstico del angio-TC del 13,5%. Estos autores ya se plantearon la posibilidad de utilizar un punto de corte más alto de dímero-D como recomiendan en otros trabajos (134). Sin embargo, argumentaron que un punto de corte guiado por el mejor valor obtenido

de la aplicación del índice de Youden aumentaría el valor predictivo positivo, pero disminuiría la sensibilidad de la prueba y aumentaría la tasa de falsos positivos. Dado que el objetivo en este contexto es optimizar el proceso diagnóstico, pero sin perder sensibilidad, en nuestro trabajo coincidimos también en utilizar un punto de corte más bajo de dímero-D priorizando estos parámetros.

A pesar de esta similitud, las diferencias con nuestros resultados son notables y residen esencialmente en la muestra seleccionada y la estrategia de cribado. Mientras que en ese trabajo aplicaron una estrategia de cribado sistemático de TEP a todos los pacientes ingresados con COVID-19, en nuestra muestra se incluyó únicamente a aquellos pacientes a los que se realizó angio-TC por sospecha de TEP. De hecho, si hubiéramos aplicado el algoritmo YEARS al total de pacientes ingresados se habrían realizado un número de angio-TC muchísimo mayor por la elevada frecuencia de valores de dímero-D superiores al umbral. Es probable por tanto que el rendimiento diagnóstico del 13,5% reportado en este estudio difiera en gran medida del 29,5% obtenido en nuestros resultados. Dadas las diferencias con respecto al diseño, la comparación directa de estos resultados probablemente sea imprecisa pero el rendimiento diagnóstico del 44,5% obtenido por el algoritmo diagnóstico desarrollado en nuestro trabajo indicaría que las variables que incorpora son de utilidad. Sobre esta notable diferencia con respecto al rendimiento diagnóstico probablemente subyace que algún episodio de TEP no hubiera sido diagnosticado y por tanto no hubiera sido incluido en nuestra muestra por no haberse realizado angio-TC. Estos casos no diagnosticados podrían ser bien casos leves en los que el TEP no tuvo mayor repercusión clínica o casos graves que fallecieron sin haberse realizado angio-TC. Esta segunda posibilidad de no haber incluido algún paciente con COVID-19 grave y TEP no diagnosticado podría ser apoyada por el hecho de que la mortalidad en su estudio fuera ligeramente superior a la nuestra tanto durante el ingreso (19,6% vs 14,5%) como al año de seguimiento (26,1% vs 19,0%). No obstante otros autores reportaron un rendimiento diagnóstico muy similar al obtenido en nuestros resultados, así Whyte et al. (154) realizaron 214 angio-TC al total de los 1477 pacientes ingresados por COVID-19, de los cuales 80 (37%) presentaron TEP.

Discusión

De acuerdo con estos resultados, consideramos que se debe insistir a los clínicos en la búsqueda activa de signos clínicos sugestivo de TEP distintos de la disnea o la insuficiencia respiratoria, como el dolor torácico, la hemoptisis o los signos de TVP ya que la combinación de esta información junto con la de los parámetros de laboratorio podría optimizar de forma significativa el proceso diagnóstico del TEP asociado a COVID-19.

Por último, sería interesante evaluar si estos resultados y el algoritmo propuesto podrían ser validados en otras circunstancias en las que los síntomas del TEP pueden superponerse con los de un proceso infeccioso o inflamatorio intercurrente como es una infección respiratoria bacteriana o viral, especialmente el virus influenza por su patrón epidémico estacional.

El valor de nuestro trabajo reside en el hecho de que, aunque es un subgrupo de pacientes con COVID-19 con alta probabilidad pretest, es capaz de identificar factores predictores de TEP y, por tanto, podría evitar potencialmente un número considerable de angio-TC y sus efectos adversos. Sin embargo, también posee algunas limitaciones. En primer lugar, la situación actual con respecto a la COVID-19 ha cambiado significativamente debido a la aparición de nuevas variantes y el efecto protector de la vacunación. En estos momentos es infrecuente que la COVID-19 presente gravedad excepto en pacientes inmunocomprometidos o de edad avanzada. Mientras que nuestro estudio se desarrolló durante los primeros meses de la pandemia e incluyó una muestra de pacientes muy variada sin ninguna predominancia de patologías previas ni inmunosupresión, pero con COVID-19 grave. Esta circunstancia probablemente condiciona la aplicación de nuestros resultados a día de hoy. Sin embargo, consideramos que su utilidad seguiría vigente para casos con COVID-19 grave con insuficiencia respiratoria no explicada y, aún más interesante, podría ser extrapolable a otras infecciones respiratorias virales como la gripe o nuevos virus emergentes en los que los síntomas del TEP puedan quedar ocultos bajo los de la propia infección y, al igual que en la COVID-19, el dímero-D pierda, aún más si cabe, valor predictivo positivo. Otras limitaciones incluyen el relativamente pequeño tamaño muestral, especialmente para el desarrollo de un algoritmo diagnóstico. Además, solo fueron incluidos aquellos pacientes con sospecha de TEP a los que se realizó angio-TC, por lo que no se puede descartar que

se perdiera algún evento ni las consecuencias que hubiera tenido sobre nuestros resultados. Finalmente, este estudio fue llevado a cabo en un solo centro por lo que no se puede descartar un sesgo relacionado con este aspecto. Por todo ello, serían necesarios nuevos estudios para evaluar y validar nuestros resultados en el momento actual en muestras con características socio-demográficas diferentes.

En la segunda parte de nuestro estudio el objetivo era identificar diferencias entre el TEP asociado a COVID-19 y el TEP no relacionado con la COVID-19. Para ello se incluyeron los pacientes con diagnóstico de TEP durante los años 2019 y 2020, estableciéndose dos grupos en función de la relación temporal del evento con la infección por el SARS-CoV-2. De acuerdo con la literatura previa, la hipótesis de este trabajo estaba fundamentada en la existencia de un mecanismo fisiopatológico diferente en el TEP asociado a COVID-19, con un mayor protagonismo de la trombosis de origen inflamatorio a nivel de la microcirculación pulmonar en comparación con el TEP no relacionado con la COVID-19 (87,96–99). Así, pretendimos evaluar si este diferente mecanismo fisiopatológico se trasladaba a las características de los pacientes en términos de FR de ETEV, presentación clínica, datos de gravedad y pronóstico.

El valor de este trabajo radica en que se centra en parámetros clínicos, no solo en parámetros radiológicos como la mayor parte de la literatura publicada al respecto, y ofrece datos de seguimiento a un año en términos de mortalidad, hemorragias y recurrencia de ETEV.

Los resultados obtenidos muestran que el TEP asociado a COVID-19 tiene características distintas del TEP no relacionado con la COVID-19. Los FR clásicos de ETEV, los signos y síntomas de TVP, la trombosis de una arteria pulmonar principal o la localización central del trombo y las alteraciones electrocardiográficas fueron menos frecuentes en el grupo COVID-19. Estos resultados coinciden con la hipótesis expuesta entre otros por van Dam et al. que plantean que el TEP asociado a COVID-19 es un fenotipo distinto de ETEV (119–122). Estos autores realizaron un trabajo similar al nuestro, con una muestra de pacientes con TEP en el que compararon sus características en función de si el evento había tenido relación con la COVID-19 (119). Aunque recogieron algunos parámetros clínicos como determinados FR de ETEV y síntomas de ETEV, los datos al respecto son escasos ya que se centraron

Discusión

principalmente en las características radiológicas, cuyo hallazgo fundamental fue el predominio de la trombosis distal en el grupo COVID-19 en comparación con el grupo control.

La presencia de los FR clásicos de ETEV generalmente se relacionan con el embolismo de un trombo procedente del sistema venoso periférico de los miembros inferiores. En nuestro estudio, la neoplasia activa, la cirugía previa y el antecedente de ETEV fueron estadísticamente más frecuentes en el grupo control. Únicamente la inmovilidad durante más de tres días fue más frecuente en el grupo COVID-19. Este resultado probablemente sea un sesgo fruto de asumir inmovilidad como consecuencia de la situación de confinamiento durante las primeras olas de la pandemia. A excepción de este parámetro, la menor frecuencia de FR de ETEV en el grupo COVID-19 apoya la hipótesis de un mecanismo fisiopatológico diferente en el que las condiciones protrombóticas locales a nivel pulmonar prevalecen sobre los FR de ETEV clásicos. De hecho, van Dam et al. describieron que en todos los segmentos pulmonares en los que se objetivó trombosis de manera coincidente presentaban datos radiológicos de afectación por la COVID-19.

Con respecto a la comparación de síntomas y signos en el momento de presentación, nuestros resultados también están en línea con la hipótesis de trabajo. De forma teórica habíamos clasificado los síntomas de TEP en tres grupos en función del mecanismo fisiopatológico por el que se producen: la TVP de miembros inferiores, la afectación pulmonar y el compromiso del ventrículo derecho. De acuerdo con lo planteado en la hipótesis inicial, en nuestros resultados se obtuvo una menor frecuencia hipotensión y de signos y síntomas de TVP en grupo COVID-19, como datos clínicos relacionados con la presencia de TVP y de compromiso del ventrículo derecho. Por otro lado, no se observaron diferencias en cuanto a disnea, dolor torácico de nueva aparición y hemoptisis, síntomas relacionados con la afectación pulmonar. En cambio, se ha escrito que la obesidad en pacientes con COVID-19 aumenta la probabilidad de desarrollar un TEP y también se ha descrito que el tratamiento previo con estatinas podría ser un factor protector (121). Estos resultados podrían indicar que, aunque su relevancia probablemente sea inferior, los mecanismos habituales y FR clásicos de ETEV siguen jugando un papel en el TEP asociado a COVID-19. Este planteamiento podría parecer una cuestión simplemente

teórica, pero algunos autores defienden el potencial efecto beneficioso de la antiagregación en el TEP asociado a COVID-19 (155) asumiendo que, como consecuencia del distinto mecanismo fisiopatológico, la trombosis microvascular que se produce en la COVID-19 se asemeja más a la trombosis arterial, en la que predomina el componente plaquetario, que a la trombosis venosa, en la que predominan los hematíes (4). Sin embargo en el estudio RECOVERY el tratamiento antiagregante no demostró reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 (156). Aunque en este estudio se observó una reducción de los eventos trombóticos en pacientes en tratamiento con antiagregación, no se observaron diferencias en la incidencia de TEP.

En cuanto a la localización del trombo, la hipótesis inicial planteaba que debería predominar la trombosis distal al tener su origen en la microcirculación pulmonar. Efectivamente, en nuestro estudio la afectación de arterias principales o localización central del trombo en el TEP asociado a COVID-19 fue infrecuente (13,9%), menos de la mitad que en el TEP no relacionado con la COVID-19 (35,3%). Estos resultados coinciden con los de trabajos previos que evaluaron estos aspectos (119,121,122,128) pero la muestra de nuestro estudio fue claramente superior, con 79 episodios de TEP asociado a COVID-19, hecho que otorga solidez a estos resultados.

En relación con la gravedad del TEP, de acuerdo con la presencia de un mecanismo fisiopatológico diferente, la menor repercusión sobre el ventrículo derecho debería tener como consecuencia una menor gravedad. Sin embargo, en nuestros resultados no se observaron diferencias con respecto a la presión arterial sistólica en el momento de presentación ni en los parámetros de sobrecarga de ventrículo derecho en las pruebas de imagen. A pesar de ello, la frecuencia de síncope, cambios electrocardiográficos indicativos de sobrecarga derecha y la afectación de las arterias pulmonares principales fue significativamente menor en el grupo COVID-19. En relación con estos resultados, distintos estudios realizados fuera del contexto de la COVID-19 sugieren que el síncope y la afectación de arterias pulmonares principales podría relacionarse con una mayor inestabilidad hemodinámica y disfunción de ventrículo derecho (108,138,139). De acuerdo con estos estudios el TEP asociado a COVID-19 tendría una menor gravedad directamente relacionada con la ETEV. Además existe evidencia que sugiere que la

Discusión

coexistencia de TVP junto con el TEP podría estar relacionada con una mayor gravedad del TEP (157). Por tanto, la menor frecuencia de signos de TVP registrada en el grupo COVID-19 podría ser también un indicador indirecto de una menor gravedad.

En el análisis de mortalidad observamos que la mortalidad durante el primer mes fue mayor de forma estadísticamente significativa en el grupo de TEP asociado a COVID-19. De hecho, un subanálisis de mortalidad identificó la infección por SARS-CoV-2 como predictor independiente de mortalidad durante el primer mes en los pacientes con TEP. Por el contrario, la mortalidad del segundo al tercer mes fue menor en el grupo COVID-19. Al final del periodo de seguimiento de un año no se observaron diferencias entre los grupos. Estos resultados probablemente reflejan el mayor protagonismo en la mortalidad de la propia gravedad de la COVID-19, como así indica el subanálisis de mortalidad, y no con la gravedad directamente relacionada con el TEP, puesto que los datos indirectos de gravedad del TEP son menos frecuentes en el grupo COVID-19. Además, la menor mortalidad durante el segundo y tercer mes se debería a la pérdida de virulencia de la COVID-19 una vez finalizada la fase aguda de la enfermedad. A pesar de que sí que existen estudios con seguimiento pronóstico a largo plazo del TEP asociado a COVID-19 (144,145), hasta el momento no se dispone de otros estudios como referencia que comparen los datos pronósticos de esta entidad con el TEP no relacionado con la COVID-19. Entre ellos, cabe destacar el 21% de mortalidad durante el primer mes que reportaron en su estudio Whyte et al., cuyos autores atribuyeron la causa de todos los fallecimientos a la neumonía por la COVID-19 (144), coincidiendo con nuestra hipótesis de trabajo.

En el momento actual, la recomendación general con respecto al tratamiento de la ETEV asociada a COVID-19 es la anticoagulación durante tres meses en ausencia de otros factores de riesgo, de acuerdo con las guías de práctica clínica y las publicaciones de consenso más recientes (108,109). A pesar de ello la mediana de duración de tratamiento anticoagulante fue de 145 días, aproximadamente cinco meses. De hecho, no se observaron diferencias en este aspecto con respecto al grupo control. Tras revisar caso por caso, en la mayoría de los pacientes en que se decidió prolongar la anticoagulación fue por persistencia de disnea durante el seguimiento.

De manera llamativa no se registró ninguna recurrencia entre los 79 pacientes del grupo COVID-19 en comparación con un 2,7% de recurrencia en el grupo control, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa probablemente por el escaso tamaño muestral. Dado que no hubo ningún evento de recurrencia no se aportaron datos con respecto a su manejo. De manera similar, Whyte et al. obtuvieron una tasa recurrencia también muy reducida con únicamente una recidiva de los 79 eventos (1,7%), en concreto una TVP a los seis meses del episodio inicial, tres meses después de haberse retirado la anticoagulación.

Al igual que la mortalidad, la tasa de complicaciones hemorrágicas durante el primer mes fue estadísticamente más elevada en el grupo COVID-19 que en el grupo control. De hecho, todos los episodios de sangrado que sucedieron en este grupo lo hicieron durante el primer mes, la mitad fueron sangrados mayores y en uno de ellos fue la causa del fallecimiento. Al final del año de seguimiento no se observaron diferencias. Fernández-Capitán et al. (126) registraron una tasa de hemorragia mayor del 3,2% en un periodo de seguimiento de 10 días, resultado comparable con el 5,1% de hemorragia mayor obtenido en nuestro estudio durante el primer mes. Por su parte, Whyte et al. en su estudio de seguimiento a tres meses obtuvieron un 7,8% de sangrados mayores los cuales, al igual que en nuestro estudio, ocurrieron durante la hospitalización (144). Por el momento no hay referencias previas que comparen las variables pronósticas a largo plazo entre los episodios de TEP asociado a COVID-19 y los TEP no relacionados con el COVID-19. Sin embargo, la mayor tasa de sangrado durante el primer mes en el grupo COVID-19 obtenida en nuestro estudio podría indicar que la coagulopatía causada por la COVID-19 podría no solo aumentar el riesgo trombotico sino también el riesgo de sangrado. Otro de los fenómenos que podría explicar este mayor riesgo de sangrado coincidiendo con la fase aguda de la COVID-19 podría ser la endotelitis relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica.

Por tanto, si se confirmara esta tendencia hacia un menor riesgo de recurrencia, se podría plantear la posibilidad de evaluar regímenes de anticoagulación más cortos para el TEP asociado a COVID-19. Dada la tendencia de esta entidad a presentar datos de menor gravedad directamente relacionada con la ETEV junto con la baja tasa de recurrencias y el elevado riesgo hemorrágico durante

Discusión

las primeras semanas del diagnóstico, consideramos que se debe monitorizar de forma estrecha la anticoagulación, especialmente durante este periodo inicial, y que, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas en escenarios de TEP con un factor de riesgo mayor, es razonable la interrupción del tratamiento anticoagulante a partir de los tres meses si no hay otros motivos para mantenerlo. Un estudio posterior del grupo RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Trombo Embólica) con un tamaño muestral de 1372 pacientes con ETEV asociada a COVID-19 obtuvo una tasa de recidiva del 2,6% durante el año de seguimiento en el grupo en el que se suspendió la anticoagulación, sin existir diferencias con respecto al grupo en el que se continuó la anticoagulación, y similar a la descrita en episodios de ETEV relacionada con un factor transitorio no quirúrgico (158).

A pesar de que este es uno de los únicos trabajos con un seguimiento a largo plazo comparando los episodios de TEP asociado a COVID-19 y los no relacionados con la COVID-19, nuestro estudio no está exento de limitaciones. Entre ellas, las principales son el relativamente reducido tamaño muestral, su naturaleza retrospectiva y el hecho de haberse llevado a cabo en un solo centro. Una particular limitación se deriva del hecho de haber incluido pacientes en los que el TEP fue sospechado más de tres días después del ingreso, durante la hospitalización, ya que el ingreso hospitalario por la COVID-19 podría haber influido en el posterior desarrollo del TEP. Sin embargo, alguno de estos pacientes podría ya tener el TEP en el momento de ingreso y no haber sido diagnosticado hasta más adelante. No obstante, un subanálisis posterior no reveló diferencias significativas entre los pacientes con TEP en función de este parámetro, únicamente la PCR y la SAFI fueron significativamente menores en el grupo de pacientes con TEP sospechado durante la hospitalización. En cualquier caso, el TEP es un fenómeno que realmente puede producirse durante la hospitalización por lo que desde el diseño inicial del estudio consideramos de interés incluir este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El dolor torácico de nueva aparición, la hemoptisis y los signos de TVP son datos clínicos predictores de TEP asociado a COVID-19. Entre las variables analíticas, destacamos el dímero-D y el cociente dímero-D frente a PCR por su capacidad para mitigar el efecto inflamatorio propio de la COVID-19 son las variables asociadas de forma independiente.
- La aplicación de una adaptación del algoritmo YEARS utilizando las variables identificadas en nuestro estudio optimiza la selección de pacientes a los que realizar angio-TC por sospecha del TEP asociado a COVID-19. No obstante es precisa una validación externa de carácter prospectivo.
- El TEP asociado a COVID-19 presenta con menor frecuencia los factores de riesgo clásicos de ETEV, menos síntomas de TVP y síncope como manifestación clínica y localización no central en el TAC. Ello se explica por el diferente mecanismo fisiopatológico (inmunotrombosis frente a tromboembolismo).
- La mortalidad durante el primer mes tras el episodio de TEP es mayor en los pacientes con COVID-19 por la propia gravedad de la COVID-19. La infección por SARS-CoV-2 se identificó como variable predictora de mortalidad. Entre el segundo y tercer mes la mortalidad es mayor en pacientes sin COVID y al año no hay diferencia de mortalidad entre los grupos. Con respecto a la tasa de recidiva de ETEV, no hay diferencias estadísticamente significativas entre grupo COVID frente al grupo no COVID aunque hubo más episodios en el grupo no COVID-19. El riesgo de hemorragia durante el primer mes fue mayor en los pacientes con COVID-19, probablemente como consecuencia de la endotelitis y los efectos sobre la coagulación de la infección por SARS-CoV-2. Al año de seguimiento la tasa de hemorragias fue similar en ambos grupos. Debemos monitorizar de forma minuciosa la anticoagulación en la fase aguda del TEP asociado a COVID-19 y suspender el tratamiento anticoagulante a los tres meses salvo que estén presentes otros factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):34–45.
2. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. *Circ Res*. 2021 Jun 11;128(12):2017–36.
3. Franchini M, Mannucci PM. Venous and arterial thrombosis: Different sides of the same coin? *European Journal of Internal Medicine*. 2008 Nov;19(7):476–81.
4. Chernysh IN, Nagaswami C, Kosolapova S, Peshkova AD, Cuker A, Cines DB, et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci Rep*. 2020 Mar 20;10:5112.
5. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation* [Internet]. 2003 Jun 17 [cited 2022 Apr 8];107(23_suppl_1). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6>
6. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):666–82.
7. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018 Feb;16(2):231–41.
8. Kuijpers MJE, Heemskerk JWM, Jurk K. Molecular Mechanisms of Hemostasis, Thrombosis and Thrombo-Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022 May 23;23(10):5825.
9. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2001 Mar 8;344(10):699–709.
10. Esmon CT. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res*. 2004;114(5–6):321–7.
11. Karshovska E, Weber C, von Hundelshausen P. Platelet chemokines in health and disease. *Thromb Haemost*. 2013 Nov;110(5):894–902.
12. Palabrica T, Lobb R, Furie BC, Aronovitz M, Benjamin C, Hsu YM, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature*. 1992 Oct 29;359(6398):848–51.
13. Etulain J, Martinod K, Wong SL, Cifuni SM, Schattner M, Wagner DD. P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice. *Blood*. 2015 Jul 9;126(2):242–6.
14. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1532–5.
15. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 7;107(36):15880–5.
16. Semeraro F, Ammollo CT, Morrissey JH, Dale GL, Friese P, Esmon NL, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-

Bibliografia

- dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood*. 2011 Aug 18;118(7):1952–61.
17. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1335–42.
 18. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, Manukyan D, Pfeiler S, Goosmann C, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med*. 2010 Aug;16(8):887–96.
 19. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012 Apr 9;209(4):819–35.
 20. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, Tydén H, Lood C, Truedsson L, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol*. 2012 Apr 1;188(7):3522–31.
 21. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
 22. Dixon B. The role of microvascular thrombosis in sepsis. *Anaesth Intensive Care*. 2004 Oct;32(5):619–29.
 23. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Jul;39(5):559–66.
 24. Iványi B, Thoenes W. Microvascular injury and repair in acute human bacterial pyelonephritis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1987;411(3):257–65.
 25. Schäfer BM, Maier K, Eickhoff U, Todd RF, Kramer MD. Plasminogen activation in healing human wounds. *Am J Pathol*. 1994 Jun;144(6):1269–80.
 26. Boyle MD, Lottenberg R. Plasminogen activation by invasive human pathogens. *Thromb Haemost*. 1997 Jan;77(1):1–10.
 27. Evans CE, Zhao YY. Impact of thrombosis on pulmonary endothelial injury and repair following sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017 Apr 1;312(4):L441–51.
 28. Green J, Doughty L, Kaplan SS, Sasser H, Carcillo JA. The tissue factor and plasminogen activator inhibitor type-1 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Thromb Haemost*. 2002 Feb;87(2):218–23.
 29. Prabhakaran P, Ware LB, White KE, Cross MT, Matthay MA, Olman MA. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in pulmonary edema fluid are associated with mortality in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003 Jul;285(1):L20–28.
 30. LaRosa SP, Opal SM, Utterback B, Yan SCB, Helterbrand J, Simpson AJH, et al. Decreased protein C, protein S, and antithrombin levels are predictive of poor outcome in Gram-negative sepsis caused by *Burkholderia pseudomallei*. *Int J Infect Dis*. 2006 Jan;10(1):25–31.
 31. Kerlin BA, Yan SB, Isermann BH, Brandt JT, Sood R, Basson BR, et al. Survival advantage associated with heterozygous factor V Leiden mutation in patients

- with severe sepsis and in mouse endotoxemia. *Blood*. 2003 Nov 1;102(9):3085–92.
32. Gårdlund B. Fatal pulmonary embolism in hospitalized non-surgical patients. *Acta Med Scand*. 1985;218(4):417–21.
 33. Valtonen V, Kuikka A, Syrjänen J. Thrombo-embolic complications in bacteraemic infections. *Eur Heart J*. 1993 Dec;14 Suppl K:20–3.
 34. Nieminen MS, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1993 Dec;14 Suppl K:12–6.
 35. Syrjänen J. Infection as a risk factor for cerebral infarction. *Eur Heart J*. 1993 Dec;14 Suppl K:17–9.
 36. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial “stunning” following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovascular Research*. 1996 Nov 1;32(5):822–9.
 37. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *The Lancet*. 1997 Aug 9;350(9075):430–6.
 38. Lozinguez O, Arnaud E, Belec L, Nicaud V, Alhenc-Gelas M, Fiessinger JN, et al. Demonstration of an association between Chlamydia pneumoniae infection and venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost*. 2000 Jun;83(6):887–91.
 39. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet*. 1998 May 16;351(9114):1467–71.
 40. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004 Dec 16;351(25):2611–8.
 41. Clayton TC, Capps NE, Stephens NG, Wedzicha JA, Meade TW. Recent respiratory infection and the risk of myocardial infarction. *Heart*. 2005 Dec;91(12):1601–2.
 42. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000 Dec 11;160(22):3415–20.
 43. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med*. 2004 May 10;164(9):963–8.
 44. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol*. 2011 Jun;40(3):819–27.
 45. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1075–9.
 46. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sørensen HT. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med*. 2012 Jun;271(6):608–18.

Bibliografia

47. Mejer N, Westh H, Schönheyder HC, Jensen AG, Larsen AR, Skov R, et al. Increased risk of venous thromboembolism within the first year after *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a nationwide observational matched cohort study. *J Intern Med*. 2014 Apr;275(4):387–97.
48. Chen YG, Lin TY, Huang WY, Lin CL, Dai MS, Kao CH. Association between pneumococcal pneumonia and venous thromboembolism in hospitalized patients: A nationwide population-based study. *Respirology*. 2015;20(5):799–804.
49. Belch JJ, Lowe GDO, Ward AG, Forbes CD, Prentice CRM. Prevention of Deep Vein Thrombosis in Medical Patients by Low-Dose Heparin. *Scott Med J*. 1981 Apr 1;26(2):115–7.
50. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *New England Journal of Medicine*. 1999 Sep 9;341(11):793–800.
51. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *Circulation*. 2004 Aug 17;110(7):874–9.
52. Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol*. 2001 Mar;20(1):1–37.
53. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, Henderson IR, Watson SP, Cunningham AF. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol*. 2019;10:2569.
54. Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, Diepersloot RJ, de Groot PH, Erkelens DW. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost*. 2000 Aug;84(2):319–24.
55. Schönrich G, Raftery MJ. Neutrophil Extracellular Traps Go Viral. *Front Immunol*. 2016;7:366.
56. Jenne CN, Wong CHY, Zemp FJ, McDonald B, Rahman MM, Forsyth PA, et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps. *Cell Host Microbe*. 2013 Feb 13;13(2):169–80.
57. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis*. 1998 Mar;26(3):719–34.
58. Grau A, Buggle F. [Infection, atherosclerosis and acute ischemic cerebrovascular disease]. *Rev Neurol*. 1999 Nov 1;29(9):847–51.
59. Kaner RJ, Iozzo RV, Ziaie Z, Kefalides NA. Inhibition of proteoglycan synthesis in human endothelial cells after infection with herpes simplex virus type 1 in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1990 May;2(5):423–31.

60. Visser MR, Tracy PB, Vercellotti GM, Goodman JL, White JG, Jacob HS. Enhanced thrombin generation and platelet binding on herpes simplex virus-infected endothelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Nov;85(21):8227–30.
61. Key NS, Vercellotti GM, Winkelmann JC, Moldow CF, Goodman JL, Esmon NL, et al. Infection of vascular endothelial cells with herpes simplex virus enhances tissue factor activity and reduces thrombomodulin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Sep;87(18):7095–9.
62. van Dam-Mieras MC, Muller AD, van Hinsbergh VW, Mullers WJ, Bomans PH, Bruggeman CA. The procoagulant response of cytomegalovirus infected endothelial cells. *Thromb Haemost*. 1992 Sep 7;68(3):364–70.
63. Squizzato A, Gerdes VEA, Büller HR. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system. *Thromb Haemost*. 2005 Mar;93(3):403–10.
64. Dueñas C, Grande C, Martín A, Ceballos I, Sevil M, Fernández A. [Mesenteric thrombosis associated with cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002 Feb;20(2):96–7.
65. García Gavilán MDC, Gálvez Fernández RM, Del Arco Jiménez A. Portal and mesenteric thrombosis secondary to acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient. *Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;44(3):225–6.
66. Aomar Millán IF, Pérez Fernández L, Parejo Sánchez MI, Hernández Quero J. [Portal and mesenteric vein thrombosis secondary to cytomegalovirus hepatitis]. *Med Clin (Barc)*. 2010 Sep 4;135(7):338–9.
67. Muldoon J, O’Riordan K, Rao S, Abecassis M. Ischemic colitis secondary to venous thrombosis. A rare presentation of cytomegalovirus vasculitis following renal transplantation. *Transplantation*. 1996 Jun 15;61(11):1651–3.
68. Maslo C, Peraldi MN, Desenclos JC, Mougnot B, Cywiner-Golenzner C, Chatelet FP, et al. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1997 Mar;24(3):350–5.
69. Cohen JR, Lackner R, Wenig P, Pillari G. Deep venous thrombosis in patients with AIDS. *N Y State J Med*. 1990 Mar;90(3):159–61.
70. Howling SJ, Shaw PJ, Miller RF. Acute pulmonary embolism in patients with HIV disease. *Sex Transm Infect*. 1999 Feb;75(1):25–9.
71. Stricker RB. Hemostatic abnormalities in HIV disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1991 Apr;5(2):249–65.
72. Stahl CP, Wideman CS, Spira TJ, Haff EC, Hixon GJ, Evatt BL. Protein S deficiency in men with long-term human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 1993 Apr 1;81(7):1801–7.
73. Bissuel F, Berruyer M, Causse X, Dechavanne M, Trepo C. Acquired protein S deficiency: correlation with advanced disease in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)*. 1992;5(5):484–9.
74. Stimmler MM, Quismorio FP, McGehee WG, Boylen T, Sharma OP. Anticardiolipin antibodies in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1989 Aug;149(8):1833–5.

Bibliografia

75. Hassell KL, Kressin DC, Neumann A, Ellison R, Marlar RA. Correlation of antiphospholipid antibodies and protein S deficiency with thrombosis in HIV-infected men. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1994 Aug;5(4):455–62.
76. Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD, Keller TT, ten Cate H, van Gorp ECM, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *Neth J Med*. 2005 Apr;63(4):129–36.
77. Sullivan PS, Dworkin MS, Jones JL, Hooper WC. Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. *AIDS*. 2000 Feb 18;14(3):321–4.
78. Galvão L, Brites C, Atta ML, Atta A, Lima I, Gonzalez F, et al. Antiphospholipid antibodies in HIV-positive patients. *Clin Rheumatol*. 2007 Nov;26(11):1825–30.
79. Perkins MV, Joseph SB, Dittmer DP, Mackman N. Cardiovascular Disease and Thrombosis in HIV Infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023 Feb;43(2):175–91.
80. Crane HM, Nance RM, Ruderman SA, Haidar L, Tenforde MW, Heckbert SR, et al. Venous Thromboembolism Among People With HIV: Design, Implementation, and Findings of a Centralized Adjudication System in Clinical Care Sites Across the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2024 Feb 1;95(2):207–14.
81. Ohrui T, Takahashi H, Ebihara S, Matsui T, Nakayama K, Sasaki H. Influenza A virus infection and pulmonary microthromboembolism. *Tohoku J Exp Med*. 2000 Sep;192(1):81–6.
82. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 15;52(2):e14–17.
83. van Wissen M, Keller TT, Ronkes B, Gerdes VE, Zaaier HL, van Gorp EC, et al. Influenza infection and risk of acute pulmonary embolism. *Thromb J*. 2007 Oct 16;5:16.
84. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008 Jun;29(11):1350–8.
85. Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN, Arya S, Park PK, Wakefield TW, et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2019 May;7(3):317–24.
86. Dolby HW, Potey P, Wilder-Smith AB, Clohisey S, Millar JE, Baillie JK, et al. Histological Evidence of Pulmonary Microthrombosis and Vasculitis in Life-Threatening Respiratory Virus Diseases. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Dec 28;8(2):ofaa640.
87. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120–8.

88. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021 Jan;174(1):69–79.
89. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 12(4):e7560.
90. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020 Mar 27;12(4):372.
91. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
92. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Nov;7(11):2221–30.
93. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Jul;183(1):71–7.
94. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844–7.
95. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology.* 2020 May;7(5):e362–3.
96. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood.* 2020 Sep 3;136(10):1169–79.
97. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax.* 2021 Apr;76(4):412–20.
98. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine.* 2020 Aug 18;173(4):268–77.
99. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Annals of Internal Medicine.* 2020 Sep 1;173(5):350–61.
100. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020 Aug;7(8):e575–82.
101. Mancini I, Baronciani L, Artoni A, Colpani P, Biganzoli M, Cozzi G, et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2021 Feb;19(2):513–21.

Bibliografia

102. Bazzan M, Montaruli B, Sciascia S, Cosseddu D, Norbiato C, Roccatello D. Low ADAMTS 13 plasma levels are predictors of mortality in COVID-19 patients. *Intern Emerg Med.* 2020;15(5):861–3.
103. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017 Sep 7;130(10):1181–8.
104. Sonneveld MAH, de Maat MPM, Portegies MLP, Kavousi M, Hofman A, Turecek PL, et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood.* 2015 Dec 17;126(25):2739–46.
105. Maino A, Siegerink B, Lotta LA, Crowley JTB, le Cessie S, Leebeek FWG, et al. Plasma ADAMTS-13 levels and the risk of myocardial infarction: an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2015 Aug;13(8):1396–404.
106. Blasco A, Coronado MJ, Hernández-Terciado F, Martín P, Royuela A, Ramil E, et al. Assessment of Neutrophil Extracellular Traps in Coronary Thrombus of a Case Series of Patients With COVID-19 and Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 2020 Dec 29;6(4):1–6.
107. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest.* 2021 Oct;160(4):1471–80.
108. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal.* 2020 Jan 21;41(4):543–603.
109. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest.* 2021 Mar;159(3):1182–96.
110. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1094–9.
111. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1023–6.
112. Em M, S S, A LL. Venous Thromboembolism in Hospitalized Critical and Noncritical COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH open : companion journal to thrombosis and haemostasis [Internet].* 2021 Jun 7 [cited 2024 Feb 15];5(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34240001/>
113. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* 2021 Aug;26(4):415–25.
114. Agarwal G, Hajra A, Chakraborty S, Patel N, Biswas S, Adler MK, et al. Predictors and mortality risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2022 Dec;16:17539447221105013.

115. Wu C, Liu Y, Cai X, Zhang W, Li Y, Fu C. Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:603558.
116. 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. *European Heart Journal*. 2020 Aug 21;41(32):3058–68.
117. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021 Mar;9(3):251–9.
118. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):184–6.
119. van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, Cannegieter SC, Eikenboom J, de Jonge E, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? *Thrombosis Research*. 2020 Sep;193:86–9.
120. Contou D, Pajot O, Cally R, Logre E, Fraissé M, Mentec H, et al. Pulmonary embolism or thrombosis in ARDS COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study. *PLoS One*. 2020 Aug 27;15(8):e0238413.
121. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020 Dec;297(3):E335–8.
122. Mestre-Gómez B, Lorente-Ramos RM, Rogado J, Franco-Moreno A, Obispo B, Salazar-Chiriboga D, et al. Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jan;51(1):40–6.
123. Castro García JM, Arenas-Jiménez JJ, Ureña-Vacas A, García-Garrigós E, Sirera-Sirera P. Pulmonary CT angiography in the first wave of the COVID-19 pandemic: Comparison between patients with and without infection and with a pre-pandemic series. *Radiologia (Engl Ed)*. 2023;65(3):222–9.
124. 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. *European Journal of Radiology*. 2020 Nov;132:109336.
125. Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6170–7.
126. Fernández-Capitán C, Barba R, Díaz-Pedroche M del C, Sigüenza P, Demelo-Rodríguez P, Siniscalchi C, et al. Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19. *Semin Thromb Hemost*. 2021 Jun;47(04):351–61.
127. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the

Bibliografia

- clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2006 Jul;21(7):722–7.
128. Kwee RM, Adams HJA, Kwee TC. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021 Nov;31(11):8168–86.
129. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 1999 Jun;13(6):1365–70.
130. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006 Apr;95(4):715–9.
131. Chablotz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001 Oct;115(1):150–2.
132. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014 Mar 19;311(11):1117–24.
133. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet.* 2017 Jul;390(10091):289–97.
134. Luu IHY, Kroon FPB, Buijs J, Krdzalic J, de Kruif MD, Leers MPG, et al. Systematic screening for pulmonary embolism using the YEARS algorithm in patients with suspected COVID-19 in the Emergency Department. *Thrombosis Research.* 2021 Nov;207:113–5.
135. Speksnijder EM, Hessels LM, Muusses L, Büller HR, Boersma WG, Simsek S. Validation of the YEARS algorithm and Wells' score with the age-adjusted cut-off to exclude pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Thrombosis Research.* 2022 Nov;219:109–11.
136. 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 Oct 6;1–11.
137. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Oct 15;172(8):1041–6.
138. Roncon L, Zuin M, Casazza F, Becattini C, Bilato C, Zonzin P. Impact of syncope and pre-syncope on short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *European Journal of Internal Medicine.* 2018 Aug;54:27–33.
139. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018 Dec 14;39(47):4186–95.

140. Kreidieh F, Temraz S. Anticoagulation for COVID-19 Patients: A Bird's-Eye View. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Oct 1;27:10760296211039288.
141. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Dec;160(6):e545–608.
142. Filippi L, Turcato G, Milan M, Barbar S, Miozzo E, Zaboli A, et al. Long term follow-up of a multicentre cohort of COVID-19 patients with pulmonary embolism: Anticoagulation management and outcomes. *Thromb Res* [Internet]. 2023 Jun 23 [cited 2023 Aug 29]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10289817/>
143. Langella V, Bottino R, Asti A, Maresca G, Di Palma G, Pomponi D, et al. Edoxaban for the treatment of pulmonary embolism in hospitalized COVID-19 patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Oct;14(10):1289–94.
144. Whyte MB, Barker R, Kelly PA, Gonzalez E, Czuprynska J, Patel RK, et al. Three-month follow-up of pulmonary embolism in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2021 May;201:113–5.
145. Luu IHY, Buijs J, Krdzalic J, de Kruif MD, Mostard GJM, Ten Cate H, et al. Pulmonary embolism in hospitalized COVID-19 patients: Short- and long-term clinical outcomes. *Thromb Update*. 2023 Aug;12:None.
146. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
147. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Anticoagulation the S on C of. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(11):2119–26.
148. Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, Ortíz S, Prandoni P, Brenner B, et al. Rationale, Design and Methodology of the Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost*. 2018 Jan;118(1):214–24.
149. van Es J, Beenen LFM, Douma RA, den Exter PL, Mos ICM, Kaasjager HAH, et al. A simple decision rule including D-dimer to reduce the need for computed tomography scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2015 Aug;13(8):1428–35.
150. Loffi M, Regazzoni V, Toselli M, Cereda A, Palmisano A, Vignale D, et al. Incidence and characterization of acute pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A multicenter Italian experience. Garcia de Frutos P, editor. *PLoS ONE*. 2021 Jan 22;16(1):e0245565.
151. Revel MP, Beeker N, Porcher R, Jilet L, Fournier L, Rance B, et al. What level of D-dimers can safely exclude pulmonary embolism in COVID-19 patients presenting to the emergency department? *Eur Radiol*. 2022 Apr;32(4):2704–12.
152. Ramadan L, Koziatsek CA, Caldwell JR, Pecoriello J, Kuhner C, Subaiya S, et al. Pulmonary thromboembolism in COVID-19: Evaluating the role of D-dimer and

Bibliografia

- computed tomography pulmonary angiography results. *Am J Emerg Med.* 2021 Aug;46:786–7.
153. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Féral-Pierssens AL, et al. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients. *JAMA.* 2018 Feb 13;319(6):559–66.
154. Whyte MB, Kelly PA, Gonzalez E, Arya R, Roberts LN. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Nov;195:95–9.
155. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus–Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020 Oct;46(7):777–80.
156. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022 Jan 8;399(10320):143–51.
157. Cordeanu EM, Lambach H, Heitz M, Di Cesare J, Mirea C, Faller AM, et al. Pulmonary Embolism and Coexisting Deep Vein Thrombosis: A Detrimental Association? *J Clin Med.* 2019 Jun 23;8(6):899.
158. Jara-Palomares L, Bikdeli B, Jiménez D, Muriel A, Martin del Pozo M, Demelo-Rodríguez P, et al. Rate of Recurrence After Discontinuing Anticoagulation Therapy in Patients With COVID-19–Associated Venous Thromboembolism. *JAMA Intern Med.* 2022 Dec;182(12):1326–8.