



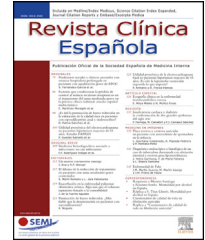
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL BREVE

Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas



A. García-Lledó^{a,b,*}, M. del Palacio-Salgado^c, C. Álvarez-Sanz^{b,c}, M.M. Pérez-Gil^a y Á. Cruz-Díaz^{b,c}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Servicio de Radiología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 25 de noviembre de 2020; aceptado el 3 de enero de 2021

Disponible en Internet el 16 de enero de 2021

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Embolismo pulmonar;
SARS-CoV-2;
Coronavirus;
Trombosis

Resumen

Antecedentes: Se ha descrito una elevada incidencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) durante la pandemia por coronavirus.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico, con revisión de las angiografías pulmonares por tomografía computarizada solicitadas por sospecha de tromboembolismo pulmonar durante dos períodos, del 01 de marzo del 2020 al 31 de mayo del 2020 (pandemia), e igual intervalo en 2019 (control).

Resultados: Se diagnosticaron 22 tromboembolismos pulmonares durante el período control y 99 en el pandémico, 74 asociados con COVID-19. El 5,3% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 sufrió un tromboembolismo pulmonar, con un retraso entre ambos diagnósticos de $9,1 \pm 8,4$ días. Durante la pandemia, los pacientes con tromboembolismo pulmonar tenían menos condiciones predisponentes (tromboembolismo pulmonar previo 5,1 vs. 18,2%, $p = 0,05$, cirugía previa 2 vs. 35,4%, $p = 0,0001$, trombosis venosa profunda 11,1 vs. 45,5%, $p = 0,0001$), y los tromboembolismos pulmonares periféricos eran más frecuentes (73,5 vs. 50%, $p = 0,029$).

Conclusiones: Existe un riesgo incrementado de sufrir un TEP durante la pandemia por SARS-CoV-2, que afecta a pacientes con perfil clínico diferente y causa más frecuentemente TEP distales.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josealberto.garcia@salud.madrid.org (A. García-Lledó).

KEYWORDS

COVID-19;
Pulmonary embolism;
SARS-CoV-2;
Coronavirus;
Thrombosis

Pulmonary embolism during SARS-CoV-2 pandemic: clinical and radiological features**Abstract**

Background: A high incidence of pulmonary embolism has been described during the coronavirus pandemic.

Methods: This work is a single-center retrospective study which reviewed computed tomography pulmonary angiograms ordered due to suspected pulmonary embolism during two periods: from March 1, 2020 to May 31, 2020 (pandemic) and during the same interval in 2019 (control).

Results: Twenty-two pulmonary embolism were diagnosed during the control period and 99 in the pandemic, 74 of which were associated with COVID-19. Of all patients hospitalized with COVID-19, 5.3% had a pulmonary embolism, with a delay between the two diagnoses of 9.1 ± 8.4 days. During the pandemic, patients with pulmonary embolism had fewer predisposing conditions (previous pulmonary embolism 5.1 vs. 18.2%, $p = .05$; previous surgery 2 vs. 35.4%, $p = .0001$; deep vein thrombosis 11.1 vs. 45.5%, $p = .0001$); peripheral pulmonary embolisms were the most frequent (73.5 vs. 50%, $p = .029$).

Conclusions: There is an increased risk of having a pulmonary embolism during the SARS-CoV-2 pandemic, which affects patients with a different clinical profile and more often causes distal pulmonary embolisms.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

Aunque la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) se manifiesta fundamentalmente como neumonía atípica y síndrome respiratorio agudo grave, puede afectar a otros órganos y sistemas¹. Se han descrito complicaciones trombóticas a diversos niveles², frecuentemente como tromboembolismo pulmonar (TEP)²⁻⁷, con series de TEP en autopsias³, unidades de cuidados intensivos (UCI)^{2,4,6} y en pacientes hospitalizados en plantas⁵⁻⁷.

Hasta donde sabemos, no se ha investigado el cambio en la incidencia de TEP en la población general durante la pandemia, ni las posibles características diferenciales de los TEP sucedidos durante ese período.

Población y método

Hemos realizado un estudio retrospectivo utilizando el archivo radiológico y las historias clínicas electrónicas de un hospital universitario de la Comunidad de Madrid (España).

Se definieron dos intervalos de tiempo: el período de estudio, desde el 01 de marzo al 31 de mayo de 2020; y un período de control, que comprende el mismo intervalo en 2019. Durante esos períodos se identificaron todas las solicitudes de angiografía pulmonar por tomografía computarizada (APTC), en las que constaba la sospecha clínica de TEP.

Los estudios habían sido realizados con tomografía computarizada (TC) multidetector (Brilliance; Philips, Eindhoven, Países Bajos) mediante protocolos estándar. Todos ellos fueron reanalizados por dos radiólogos expertos con el fin de detectar la presencia de defectos de relleno intraluminal en las arterias pulmonares proximales o distales (segmentarias o subsegmentarias). Se recuperó la historia clínica de los pacientes finalmente diagnosticados de TEP, y

se registraron las condiciones clínicas predisponentes al TEP recogidas en la escala revisada de Ginebra⁸, así como como el dímero D, determinado por inmunoturbidimetría (STA[®]-Liatest[®] D-Di Plus, Stago, Asnières-sur-Seine, Francia)⁹.

Durante el período de estudio, se registraron los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-PCR) para el SARS-CoV-2 y el tiempo desde el inicio de los síntomas de COVID-19 y la sospecha de TEP. El diagnóstico de COVID-19 se basó en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁰.

La incidencia de COVID-19 en la población atendida por el hospital se obtuvo consultando registros públicos¹¹. Se utilizó la prueba de χ^2 para las variables cualitativas (expresadas como proporciones), y la comparación de medias de Spearman (para variables no relacionadas) para las cuantitativas, expresadas como media \pm desviación estándar. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

La razón de riesgo de TEP entre ambos períodos se calculó utilizando el número de TEP detectados y la población atendida en cada período, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los datos se analizaron con el programa IBM SPSS 22 (Armonk, NY, EE. UU.).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la investigación del hospital (OE33/2020), que eximió de la necesidad de obtener consentimiento, dada la naturaleza retrospectiva del estudio.

Resultados

Se solicitó una APTC por sospecha de TEP durante el período de control a 145 pacientes, 22 de ellos (15,2%) finalmente diagnosticados de TEP. Durante el período de estudio se solicitaron 465 APTC por sospecha de TEP, 99 de ellos (21,3%) confirmados, ocho (8%) ingresados en UCI. Un total de 74

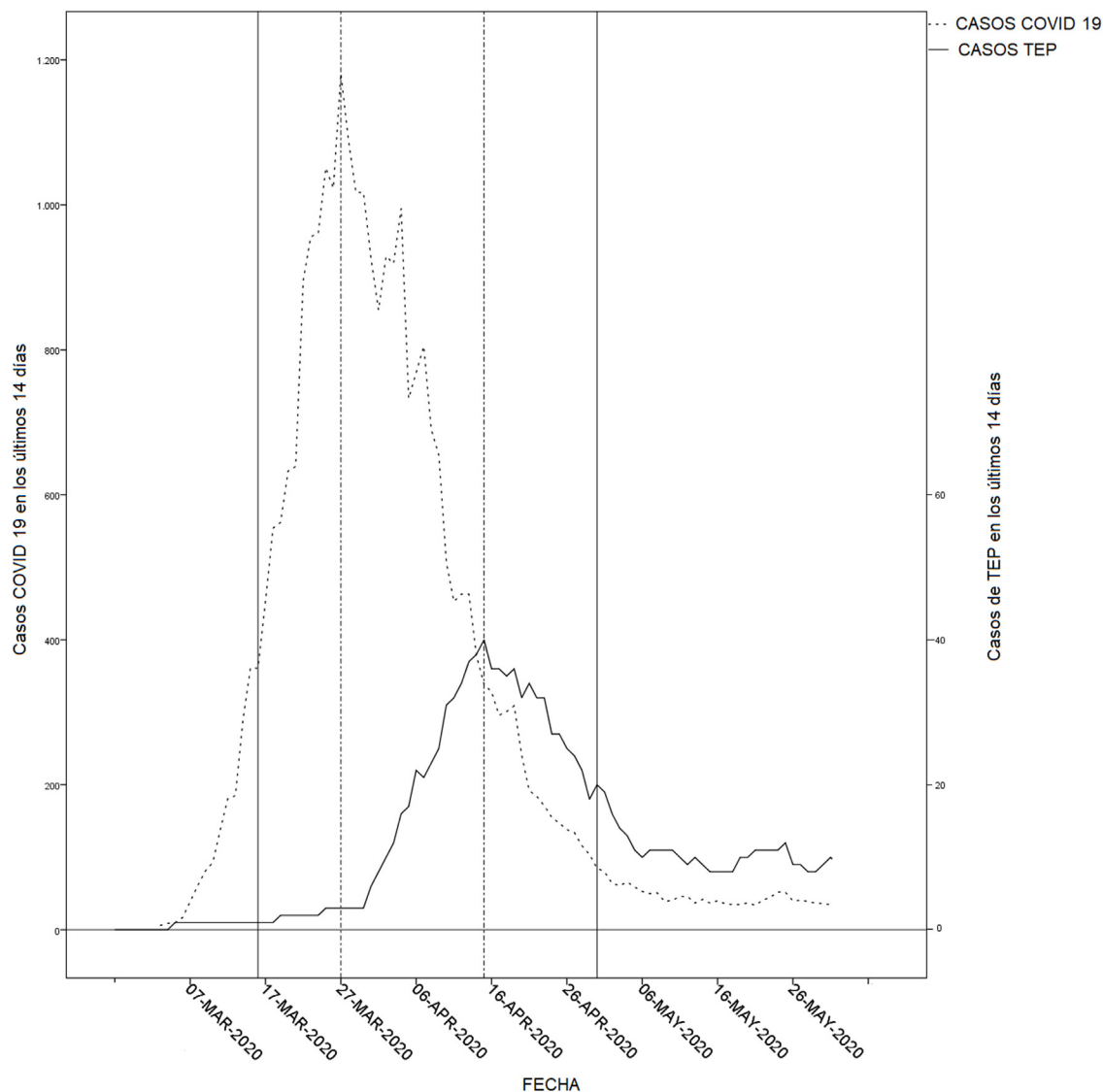


Figura 1 Gráfica de incidencias de COVID-19 y TEP en la población de referencia durante la pandemia. Las líneas representan la suma diaria de casos durante los 14 días anteriores, tanto para COVID-19 como para los casos de TEP en la población de referencia del hospital. La escala de incidencia de TEP es diez veces menor que la de COVID-19.

TEP: tromboembolismo pulmonar.

habían sido previamente diagnosticados de COVID-19, con un retraso medio entre ambos diagnósticos de $9,1 \pm 8,4$ días.

De los 1.292 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en ese período, el 5,7% (74) fueron diagnosticados de TEP. Considerando la población atendida por el hospital, el riesgo de TEP durante el período de estudio, en relación con el período de control, fue de 4,5 (IC 95% 2,80-6,99). La [figura 1](#) muestra que las curvas de incidencia de TEP y de COVID-19, estimadas para la población atendida por el hospital, tuvieron una tendencia similar, pero la de TEP sucedía con retraso.

La [tabla 1](#) resume el resto de los resultados. Durante el período de estudio, los pacientes con TEP tendieron a ser más frecuentemente hombres (69,7 vs. 54,5%, $p = \text{NS}$), sin diferencias relevantes de la edad media ($65,1 \pm 19,0$ vs. $66,6 \pm 15,0$, $p = \text{NS}$). Tuvieron menos episodios de TEP previo (5,1 vs. 18,2%, $p = 0,05$), de trombosis venosa profunda

(TVP) (11,1 vs. 45,5%, $p = 0,0001$) y de cirugía en el mes anterior (2 vs. 35,4%, $p = 0,0001$).

Los niveles de dímero D fueron más altos en los TEP asociados con COVID-19 ($11,9 \pm 27,5$ vs. $3,4 \pm 5,0$ mg/L, $p = 0,017$), y tendieron a ser más altos, pero no significativamente, durante el período de estudio. Los TEP fueron más frecuentemente distales durante el período pandémico (73,5 vs. 50%, $p = 0,02$), y también en los pacientes con COVID-19 frente a los que no tenían COVID-19 (83,6 vs. 57,9%, $p = 0,005$).

Discusión

Nuestro estudio muestra un incremento en la incidencia de TEP durante los primeros meses de la pandemia, con un riesgo hasta 4,5 veces superior al del mismo período del año anterior. Incluye TEP asociados y no asociados a COVID-

Tabla 1 Datos clínicos y radiológicos de pacientes con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) durante el período de control (2019) y el período pandémico (2020)

| | Período | | Significación |
|------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|
| | 2019 | 2020 | |
| Casos | 22 | 99 | RR 4,5 (IC 95% 2,80-6,99) |
| Género (varón) | 12 (54,5%) | 69 (69,7%) | NS |
| Edad media (años) | 65,1±19,0 | 66,6±15,0 | NS |
| COVID-19 | | 74 (73%) | |
| TEP previo | 4 (18,2%) | 5 (5,1%) | 0,05 |
| Cirugía en el mes previo | 8 (35,4%) | 2 (2%) | 0,000 |
| Neoplasia activa | 6 (27,3%) | 13 (12,1%) | NS |
| TVP | 10 (45,5%) | 11 (11,1%) | 0,000 |
| TEP periférico | 11 (50%) | 73 (73,5%) | 0,029 |
| Frecuencia cardiaca (lpm) | 98±27 | 90±23 | NS |
| Sat O ₂ (%) | 91±6 | 89±7 | NS |
| Neutrófilos (x10 ³ /μL) | 7.252±3.000 | 7.666±4.744 | NS |
| Linfocitos (x10 ³ /μL) | 2.421±4.100 | 1.337±732 | 0,017 |
| Plaquetas (x10 ³ /μL) | 259±112 | 288±295 | NS |
| Fibrinógeno mg/dL | 557±229 | 438±198 | NS |
| Dímero D mg/L | 6,2±5,1 | 10,0±24,5 | NS |
| PCR mg/L | 95,2±120,8 | 53,8±69,1 | 0,046 |
| LDH U/L | 303±264 | 384±326 | NS |
| Ferritina ηgr/mL | 400±310 | 691±629 | 0,02 |
| UCI | 2 (9,1%) | 8 (8,1%) | NS |
| Muerte | 2 (9,1%) | 8 (8,1%) | NS |

IC: intervalo de confianza; LDH: deshidrogenasa láctica; lpm: latidos por minuto; Muerte: muerte intrahospitalaria; PCR: proteína C reactiva; RR: razón de riesgo; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; Sat O₂: saturación de oxígeno; TVP: trombosis venosa profunda; UCI: ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos; NS: no significativo.

19; en las plantas de hospitalización (91 casos) y en las UCI (ocho casos). La diferencia entre ambos períodos (77 casos) coincide prácticamente con los casos de TEP asociado con COVID-19 (74 episodios).

Algunos autores⁷ han descrito una incidencia acumulativa de TEP del 24% en pacientes con COVID-19 en los que se realizó una APTC. Este dato lleva a confusión, porque se refiere a la proporción de estudios positivos en los pacientes a los que por alguna razón se hizo la prueba, y no a la prevalencia en toda la población ingresada con COVID-19.

Algunos metaanálisis han mostrado una alta incidencia de TEP, pero la mayoría de los casos incluidos provenían de pacientes ingresados en UCI, en los que la incidencia es mayor¹². Siendo así, la información más clara la podemos encontrar en series concretas. En una serie de 184 pacientes con COVID-19 admitidos en tres UCI, 25 (13,6%) sufrieron un TEP¹, dato similar (16,7%) al que ofreció un análisis prospectivo de 150 pacientes consecutivos admitidos en otras cuatro UCI¹³.

En el otro extremo, una serie de pacientes admitidos en las plantas de Medicina Interna de un hospital mostró una incidencia de TEP de 6,2%, similar a nuestro hallazgo de 5,7%. Así pues, alrededor de un 6% de los pacientes ingresados por COVID-19 puede sufrir un TEP, subiendo hasta el 13-17% en los casos críticos en la UCI.

Hemos observado un retraso entre el diagnóstico de COVID-19 y la sospecha de TEP, claramente apreciable en la [figura 1](#). Todo ello nos debe poner alerta ante datos de deterioro de los pacientes con COVID-19, a partir de la primera semana de su ingreso.

Los TEP encontrados durante el período de pandemia diferían de los diagnosticados el año previo, con menos condiciones predisponentes para sufrirlo y más a menudo con obstrucción distal. Lo mismo ocurrió cuando comparamos a los pacientes con TEP, con y sin COVID-19. La COVID-19 parece estar asociada por sí misma con un mayor riesgo de desarrollar TEP, probablemente mayor que el descrito para otros tipos de neumonía, en los que también el TEP distal es más común¹⁴.

Otros autores también han encontrado un aumento del TEP distal en los pacientes con COVID-19⁶, y esto podría deberse al menos en parte a la asociación de COVID-19 con la trombosis pulmonar *in situ*¹⁵. En parte, porque cabe esperar un aumento de otros tipos de TEP durante la pandemia, ya que el confinamiento puede ser causa de inmovilización y ha habido un aumento dramático en el número de pacientes críticamente enfermos con mayor riesgo de TEP.

Limitaciones

La naturaleza retrospectiva del estudio no permite la estandarización de la sospecha de TEP. No se ha realizado una estratificación de riesgo de los TEP observados por el escaso tamaño de la muestra. La TVP puede no haber sido investigada sistemáticamente durante el pico de la pandemia debido a razones logísticas. La mayoría de las muestras para RT-PCR se obtuvieron usando hisopos nasofaríngeos, una técnica con una sensibilidad estimada del 63%¹⁶, por lo que

algunos de los 25 casos de TEP sin diagnóstico de COVID-19 podrían haber estado infectados.

La incidencia de TEP estimada para la población es solo una aproximación: ha habido muchas causas posibles de pérdida de casos que podrían causar subestimación, incluyendo los pacientes que murieron en residencias y los casos terminales no investigados. En todo caso, la incidencia real de TEP durante la pandemia debería ser mayor, y no menor que durante el período de control, y reforzaría la hipótesis inicial.

También podría pensarse que la TC haya sido infrutilizada debido a situación de emergencia. Sin embargo, se ordenó una APTC por la sospecha de TEP en un tercio de los pacientes ingresados por COVID-19 durante el período de estudio, con una tasa de diagnóstico confirmado del 21,3%, que no fue estadísticamente diferente de la tasa encontrada durante el período de control.

Cuando se utiliza correctamente, la APTC debe detectar un TEP en el 30% de todas las APTC solicitadas¹⁷, por lo que nuestros datos no sugieren infrutilización en ninguno de los períodos, y concuerdan con la capacidad diagnóstica de la prueba en otros estudios realizados en pacientes con COVID-19⁶.

Conclusiones

La pandemia de COVID-19 se asocia con un mayor riesgo de TEP. Este riesgo parece aumentar una o dos semanas después de la infección. Durante el período pandémico, el TEP afecta a pacientes con un perfil clínico diferente, frecuentemente con COVID-19, y la obstrucción de los vasos es más frecuentemente distal. Nuestros resultados respaldan la hipótesis de que la COVID-19 es un factor de riesgo para sufrir un TEP, con características específicas.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasistathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. 2020; 20:493–506, <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-020-00648-x>.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
- 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. *Ann Intern Med*. 2020;173:350–61, <https://doi.org/10.7326/m20-2566>.
- 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;142:184–6, <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.047430>.
- Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020;297:E335–8, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201955>.
- Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>.
- 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*. 2020;29:1–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02190-9>.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165–71, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004>.
- Pernod G, Wu H, de Maistre E, Lazarchick J, Kassis J, Aguilar C, et al. Validation of STA-Liatest D-Di assay for exclusion of pulmonary embolism according to the latest Clinical and Laboratory Standard Institute/Food and Drug Administration guideline Results of a multicenter management study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28:254–60, <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000591>.
- WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 94. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf?sfvrsn=b8304bf0_4 (Acceso el 8 de May de 2020).
- Comunidad de Madrid. Informes de vigilancia epidemiológica https://datos.comunidad.madrid/catalogo/dataset/covid19_tia_muni.y_distritos (Acceso el 8 de Jul de 2020).
- Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46:763–71, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715456>.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46:1089–98, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- Cha SI, Choi KJ, Shin KM, Lim JK, Yoo SS, Lee J, et al. Clinical characteristics of pulmonary embolism with concomitant pneumonia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27:281–6, <http://dx.doi.org/10.1097/mbc.0000000000000411>.
- Deshpande C. Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism? *Ann Intern Med*. 2020;173:394–5, <https://doi.org/10.7326/m20-3255>.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323:1843–4, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
- 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): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>.