



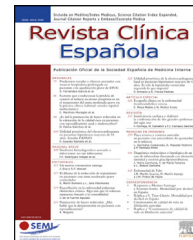
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

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



REVISIÓN

Utilidad de las escalas de predicción diagnósticas de embolia de pulmón en pacientes con infección por SARS-CoV-2: una revisión sistemática

A.I. Franco-Moreno^{a,*}, A. Bustamante-Fermosel^a, J.M. Ruiz-Giardin^b,
N. Muñoz-Rivas^a, J. Torres-Macho^a y D. Brown-Lavalle^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor - Hospital Virgen de la Torre, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

Recibido el 19 de mayo de 2022; aceptado el 4 de julio de 2022

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Embolia pulmonar;
Escala de predicción
diagnóstica;
Estado
hipercoagulable;
Tomografía
computarizada de
arterias pulmonares;
Tromboinflamación

Resumen

Antecedentes y objetivo: Las escalas de predicción clínica para embolia de pulmón (EP) determinan la probabilidad pretest y valoran la necesidad de las pruebas para estos pacientes. La infección por coronavirus se asocia a un mayor riesgo de EP, aumentando su gravedad y confiriendo un peor pronóstico. La patogénesis de la EP parece ser diferente en pacientes con y sin infección por SARS-CoV-2. Esta revisión sistemática pretende conocer, revisando la bibliografía disponible, la utilidad de los modelos predictivos desarrollados para EP en pacientes con COVID-19.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Scopus y EMBASE, incluyendo todos los estudios que comunican datos relacionados con la aplicación de escalas de predicción clínica para EP en pacientes con COVID-19. La calidad de los estudios se evaluó con la escala Newcastle-Ottawa para estudios no aleatorizados.

Resultados: Se incluyeron 13 estudios de cohortes que evaluaron cinco modelos predictivos (escala de Wells, puntuación de Ginebra, algoritmo YEARS y las reglas de decisión clínica PERC y PEGeD). Las diversas escalas se aplicaron en 1.187 pacientes con COVID-19. En general, los modelos tuvieron una capacidad predictiva limitada. La escala de Wells de dos categorías con probabilidad clínica baja (o improbable) en combinación con un dímero D < 3.000 ng/mL o con una ecografía pulmonar a pie de cama normal mostraron una adecuada correlación para excluir la EP.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaisabel.franco@salud.madrid.org (A.I. Franco-Moreno).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2022.07.004>

0014-2565/© 2022 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Conclusión: Nuestra revisión sistemática sugiere que las escalas de predicción disponibles para EP desarrolladas en población general no son aplicables a los pacientes con COVID-19, por lo que, de momento, no se recomienda su uso en la práctica clínica como única herramienta de cribado diagnóstico. Se necesitan nuevas escalas de probabilidad clínica para EP validadas en estos pacientes.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
Pulmonary embolism;
Diagnostic prediction
model;
Hypercoagulable
state;
Computed
tomography
pulmonary
angiography;
Thromboinflammation

Utility of probability scores for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 infection: A systematic review

Abstract

Background and objective: Clinical prediction models determine the pre-test probability of pulmonary embolism (PE) and assess the need for tests for these patients. Coronavirus infection is associated with a greater risk of PE, increasing its severity and conferring a worse prognosis. The pathogenesis of PE appears to be different in patients with and without SARS-CoV-2 infection. This systematic review aims to discover the utility of probability models developed for PE in patients with COVID-19 by reviewing the available literature.

Methods: A literature search on the PubMed, Scopus, and EMBASE databases was carried out. All studies that reported data on the use of clinical prediction models for PE in patients with COVID-19 were included. Study quality was assessed using the Newcastle-Ottawa scale for non-randomized studies.

Results: Thirteen studies that evaluated five prediction models (Wells score, Geneva score, YEARS algorithm, and PERC and PEGeD clinical decision rules) were included. The different scales were used in 1,187 patients with COVID-19. Overall, the models showed limited predictive ability. The two-level Wells score with low (or unlikely) clinical probability in combination with a D-dimer level < 3000 ng/mL or a normal bedside lung ultrasound showed an adequate correlation for ruling out PE.

Conclusions: Our systematic review suggests that the clinical prediction models available for PE that were developed in the general population are not applicable to patients with COVID-19. Therefore, their use in clinical practice as the only diagnostic screening tool is not recommended. New clinical probability models for PE that are validated in these patients are needed.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) predispone a la aparición de complicaciones trombóticas arteriales y venosas¹⁻⁵. Numerosos estudios avalan la capacidad del coronavirus SARS-CoV-2 de invadir las células del endotelio vascular a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) expresada en la superficie de la célula⁶. Este fenómeno induce inflamación endotelial, aumento de las concentraciones de citocinas proinflamatorias, activación del complemento, generación de trombina y reclutamiento de plaquetas y neutrófilos. Se postula que la activación excesiva del sistema inmune provoca un estado de hipercoagulabilidad que predispone a la formación de trombos⁷. Así, se ha propuesto el concepto de inmunotrombosis (o tromboinflamación) como hipótesis fisiopatológica de la trombosis en esta población⁸.

La embolia de pulmón (EP) es el evento trombótico más frecuentemente asociado a la COVID-19. La evidencia actual

muestra que esta complicación sobreañadida empeora el pronóstico de la enfermedad^{9,10}. En este sentido, es prioritario incidir en su diagnóstico desde el momento del ingreso del paciente. Aunque existen determinados parámetros que permiten valorar el riesgo de EP, tales como la presencia de niveles elevados de dímero D, de proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH) y marcadores de daño miocárdico, la detección temprana de la EP en pacientes con COVID-19 supone un desafío.

La dificultad diagnóstica radica en la superposición de los signos y síntomas que aparecen en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) asociado con la infección por SARS-CoV-2. Este hecho ha provocado un incremento significativo en el número de tomografías computarizadas de arterias pulmonares (TCAP), con el consiguiente aumento de la exposición de los pacientes a la radiación y al contraste yodado. Al mismo tiempo podría aumentar el riesgo de transmisión nosocomial de la enfermedad por el traslado intrahospitalario del paciente al servicio

de radiología¹¹. A todo lo anterior cabe añadir el coste asociado a la realización de la prueba diagnóstica.

Desde hace años las guías de práctica clínica sobre enfermedad tromboembólica venosa recomiendan, para el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de EP, el empleo de las escalas desarrolladas para la determinación de la probabilidad pretest (tabla 1). La escala de Wells¹² y la escala de Ginebra¹³ han sido las más ampliamente validadas. Posteriormente se ha incorporado el algoritmo YEARS¹⁴ y las reglas de decisión clínica PERC¹⁵ y PEGeD¹⁶. Estas escalas, en combinación con la determinación de un dímero D plasmático, pueden excluir una EP en grupos de bajo riesgo y no son necesarias más exploraciones para descartar el diagnóstico.

El fenotipo de la EP en pacientes con COVID-19 parece diferir de los pacientes sin COVID-19. En pacientes con COVID-19 la EP distal y la menor carga trombótica son más comunes¹⁷, y la incidencia de trombosis venosa profunda concomitante es menor¹⁸. Estas diferencias se pueden deber, al menos en parte, a que fisiopatológicamente un alto porcentaje de los eventos asociados a la infección por este virus es secundario al desarrollo de trombosis *in situ*.

El objetivo de esta revisión sistemática es conocer, ante la sospecha de una EP, la rentabilidad diagnóstica de las escalas de predicción clínicas (EPC) disponibles en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Métodos

Seguendo las recomendaciones de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) de 2020¹⁹, se formuló la siguiente pregunta de investigación: Si la fisiopatología de la EP asociada a la COVID-19 se atribuye principalmente a un mecanismo de inmuntrombosis por la liberación excesiva de mediadores inflamatorios, ¿son aplicables en estos pacientes las EPC desarrolladas para la población general?

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Scopus y EMBASE dirigida a localizar estudios que evaluaran el rendimiento diagnóstico de los modelos de predicción clínica para el diagnóstico de EP en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de marzo de 2022, sin restricciones en el idioma.

Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda, combinando todos los términos de interés: coronavirus [Title/Abstract], COVID-19 [Title/Abstract], SARS-CoV-2 infection [Title/Abstract], pulmonary embolism [Title/Abstract], prognostic models [Title/Abstract], predictive scores [Title/Abstract] y los términos Wells y Ginebra [Title/Abstract].

Se incluyeron todos los estudios que presentaban datos sobre la validación de al menos una EPC. Durante el proceso de selección, tres autores de la revisión evaluaron de forma independiente todos los documentos obtenidos mediante la estrategia de búsqueda. Tras examinar los títulos y los resúmenes para eliminar los estudios no relacionados, se recuperó el texto completo de todos los registros restantes y se comprobaron en función de los criterios de elegibilidad.

La calidad de los estudios se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa para estudios no aleatorizados. De cada estudio seleccionado se analizó la siguiente información: primer autor, fuente de los datos, período de estudio, mediana de edad, sexo, área hospitalaria, EPC utilizada y evaluación del rendimiento diagnóstico del modelo en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP) y área bajo la curva ROC (AUC-ROC), si estaba disponible.

Seguendo la clasificación de Swets²⁰, la capacidad discriminativa de la puntuación se consideró adecuada con valores del AUC-ROC entre 0,8 y 1.

Resultados

Selección de los estudios

Se identificaron un total de 175 registros en las bases de datos exploradas. Después de excluir los duplicados, se revisaron el título y el resumen de 152 registros y se seleccionaron 38 artículos para su análisis extenso. Finalmente se incluyeron 13 estudios para esta revisión (fig. 1). La calidad metodológica fue alta en 11 de ellos (tabla 2).

Características de los estudios incluidos

La tabla 3 muestra las características de los estudios incluidos. Se incluyeron 13 estudios, todos de cohortes retrospectivas²¹⁻³³.

El primer estudio se publicó el 31 de julio de 2020²² y el último el 4 de marzo de 2022²⁹. El origen de los datos procedía de Italia, Reino Unido, Alemania, Estados Unidos, Suiza, Portugal, Francia y Turquía. La edad de los pacientes oscilaba entre los 37 y los 84 años, con una mayor proporción de hombres que de mujeres en la mayoría de los estudios. En 10 de los 13 estudios los pacientes tenían diagnóstico COVID-19 confirmado con prueba microbiológica de laboratorio. El diagnóstico de EP se consideró presente después de la confirmación con tomografía computarizada de arterias pulmonares (TCPA) o gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión.

La probabilidad pretest de las diversas EPC se analizó en 1.187 pacientes COVID-19. La prevalencia de EP fue del 27,8% (292/1.078), excluyendo el trabajo de Bagirtan et al.²⁹, que no informó del total de pacientes con sospecha de EP. Entre los 13 estudios seleccionados se evaluaron 5 modelos (escala de Wells, puntuación de Ginebra, algoritmo YEARS y las reglas PERC y PEGeD). La rentabilidad diagnóstica de la escala Wells fue analizada en 6 estudios²¹⁻²⁶. Un trabajo suizo analizó la escala de Wells dicotomizada en combinación con el dímero D²⁷ y un estudio alemán junto con una ecografía pulmonar a pie de cama²⁸. Bagirtan et al. aplicaron la puntuación de Ginebra²⁹; Jevnikar et al., el algoritmo YEARS³⁰, y otros 3 estudios compararon más de un modelo de decisión clínica en la misma muestra³¹⁻³³.

Capacidad predictiva de las diferentes escalas

Los resultados de la evaluación de las diferentes EPC se presentan en la tabla 4.

Tabla 1 Modelos predictivos para el diagnóstico de embolia pulmonar

Escala de predicción diagnóstica	Escala de Wells	Escala de Wells simplificada	Puntuación de Ginebra revisada versión original	Puntuación de Ginebra revisada versión simplificada	Algoritmo YEARS	PERC	PEGeD
Ítems	Síntomas clínicos de TVP: 3 puntos Diagnóstico alternativo menos probable que la EP: 3 puntos ETEVE previa: 1,5 puntos FC > 100 lpm: 1,5 puntos Inmovilización (≥ 3 días) o cirugía en las 4 semanas previas: 1,5 puntos Hemoptisis: 1 punto Cáncer activo: 1 punto	Síntomas clínicos de TVP: 1 punto Diagnóstico alternativo menos probable que la EP: 1 punto ETEVE previa: 1 punto FC > 100 lpm: 1 punto Inmovilización (≥ 3 días) o cirugía en las 4 semanas previas: 1 punto Hemoptisis: 1 punto Cáncer activo: 1 punto	FC ≥ 95 lpm: 5 puntos Dolor a la presión en vena palpable de miembro inferior y edema unilateral: 4 puntos ETEVE previa: 3 puntos Dolor unilateral en miembro inferior: 3 puntos FC 75-94 lpm: 3 puntos Cirugía bajo anestesia general o fractura de miembro inferior en las 4 semanas previas: 2 puntos Cáncer (tumor sólido o hematológico activo o curado en el último año): 2 puntos Hemoptisis: 2 puntos Edad > 65 años: 1 punto	FC ≥ 95 lpm: 2 puntos Dolor a la presión en vena palpable de miembro inferior y edema unilateral: 1 punto ETEVE previa: 1 punto Dolor unilateral en miembro inferior: 1 punto FC 75-94 lpm: 1 punto Cirugía bajo anestesia general o fractura de miembro inferior en las 4 semanas previas: 1 punto Cáncer (tumor sólido o hematológico activo o curado en el último año): 1 punto Hemoptisis: 1 punto Edad > 65 años: 1 punto	Signos clínicos de TVP Hemoptisis EP como diagnóstico más probable Dímero D	Edad < 50 años FC < 100 lpm SaO ₂ > 94% respirando aire ambiente No historia previa de ETEVE No trauma o cirugía que haya requerido hospitalización en las 4 semanas previas No hemoptisis No tratamiento con estrógenos No edema unilateral de miembro inferior	Escala de alta probabilidad clínica ^a + dímero D
Resultado de probabilidad clínica	Alta: > 6 puntos Intermedia: 2-6 puntos Baja: < 2 puntos	Probable: ≥ 2 puntos Improbable: ≤ 1 punto	Alta: ≥ 11 puntos Intermedia: 4-10 puntos Baja: < 4 puntos	Probable: ≥ 3 puntos Improbable: ≤ 2 puntos	Alta: • Presencia de al menos uno de los tres ítems + dímero D ≥ 500 ng/mL • Dímero D ≥ 1.000 ng/mL en ausencia de ítems	Alta: presencia de al menos uno de los ocho ítems y un dímero D ≥ 500 ng/mL Baja: ausencia de ítems o presencia de alguno y un dímero D < 500 ng/mL	Baja: escala con baja probabilidad + dímero D < 1.000 ng/mL

EP: embolia de pulmón; ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa; FC: frecuencia cardíaca; TVP: trombosis venosa profunda.

^a En la muestra original se utilizó la escala de Wells de tres categorías.

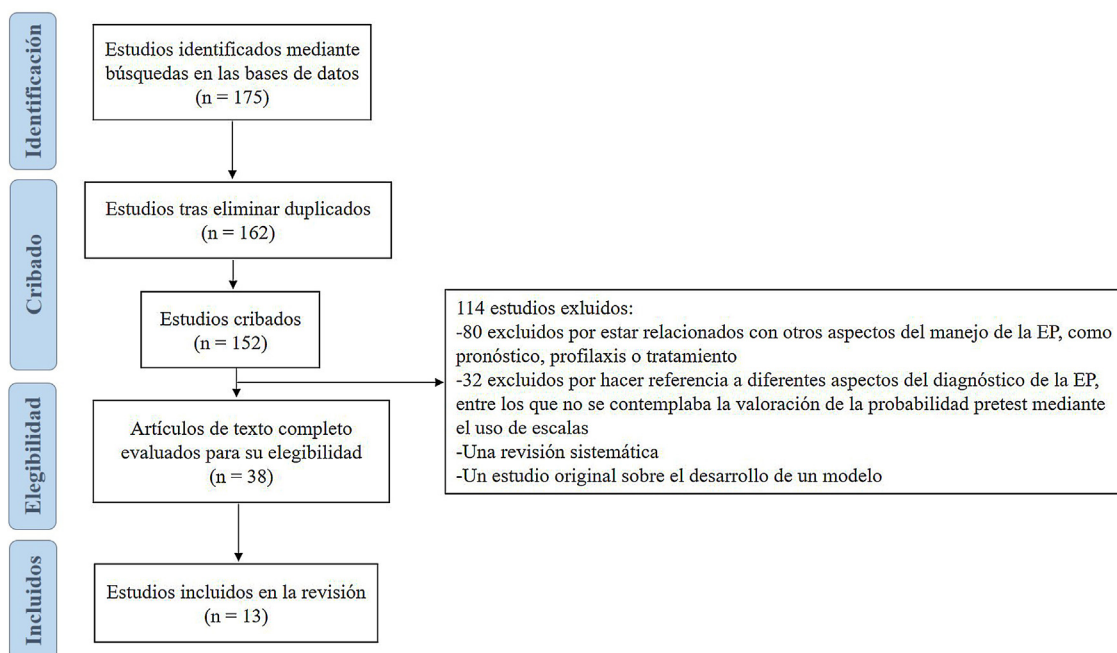


Figura 1 Diagrama de flujo del estudio de selección.

Tabla 2 Calidad de los estudios incluidos con la valoración de la escala Newcastle-Ottawa

Estudio	Selección	Comparabilidad	Desenlace	Puntuación total (riesgo de sesgo)
Whyte et al. ²¹	****	*	***	8 (bajo)
Kirsch et al. ²²	****	*	***	8 (bajo)
Fang et al. ²³	****	*	***	8 (bajo)
Monfardini et al. ²⁴	****	*	***	8 (bajo)
Raj et al. ²⁵	****	*	***	8 (bajo)
Polo Friz et al. ²⁶	****	*	***	8 (bajo)
Kampouri et al. ²⁷	****	*	***	8 (bajo)
Zotzmann et al. ²⁸	****	*	***	8 (bajo)
Bagirtan et al. ²⁹	**	*	***	6 (alto)
Jevnikar et al. ³⁰	**	*	**	5 (alto)
Scardapane et al. ³¹	****	*	**	7 (bajo)
Silva et al. ³²	****	*	***	8 (bajo)
Porfidia et al. ³³	****	*	**	7 (bajo)

Whyte et al. analizaron la escala de Wells original en 214 pacientes COVID-19 con sospecha de EP²¹. Un total de 80 pacientes (37,38%) tuvieron EP. La proporción de pacientes con una probabilidad clínica alta fue similar en los sujetos con y sin EP (20/80 [25,0%] vs. 33/134 [22,3%], respectivamente; $p=0,951$).

En el trabajo de Kirsch et al. la escala de Wells no mostró capacidad para discriminar los pacientes con y sin EP (AUC-ROC 0,54) con un tamaño muestral y una incidencia de EP menores²². Resultados similares fueron reportados en el artículo de Fang et al.²³. En otro estudio realizado sobre una cohorte retrospectiva de 34 pacientes, el 76% de sujetos con un puntaje de Wells ≥ 2 tuvieron EP²⁴.

En el estudio de Raj et al. una puntuación de Wells ≥ 4 en combinación con un dímero D ≥ 500 ng/mL reportó una sensibilidad del 96,1%²⁵. Finalmente, Polo Friz et al. analizaron la escala de Wells dicotomizada en 40 pacientes

COVID-19 con sospecha de EP²⁶. El diagnóstico se confirmó en 8 pacientes (19,51%; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 8,82-34,87). La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN fueron 13%, 85%, 17% y 80%, respectivamente.

La puntuación de Wells de dos categorías en combinación con un dímero D ≥ 3.000 mg/dl fue evaluado en 41 pacientes COVID-19 con una incidencia de EP del 65,85%²⁷. Esta estrategia presentó una sensibilidad del 57,1%, una especificidad del 91,6%, un VPN del 98,5%, un VPP del 18,2% y un AUC-ROC del 0,905. La validez de la escala junto con una ecografía pulmonar a pie de cama se utilizó en 20 pacientes críticos de los cuales 12 (60%) tuvieron EP²⁸. Los hallazgos patológicos en la ecografía torácica incluyeron líneas B, pleura irregular o fragmentada, consolidaciones subpleurales y derrame pleural. Este método obtuvo una sensibilidad, especificidad, VPN y VPP del 100%, 80%, 100% y 88%, respectivamente, así como buena capacidad discriminante (AUC-ROC 0,944).

Tabla 3 Características de los estudios incluidos

Autor	Período de estudio	Fuente de los datos	Tipo de estudio	Varones, %	Mediana de edad, años	Pacientes hospitalizados durante el período de estudio	Pacientes sometidos a prueba diagnóstica radiológica	Pacientes con EP confirmada	Área hospitalaria
Whyte et al. ²¹	3 de marzo al 7 de mayo 2020	Reino Unido	Retrospectivo	60,2	61,0	1.477	214	80 (36 pacientes de UCI)	Urgencias, planta y UCI
Kirsch et al. ²²	1 de febrero al 15 de julio 2020	Estados Unidos	Retrospectivo	54,7	54,9	459	64	12	Urgencias, planta y UCI
Fang et al. ²³	23 de marzo y 19 de abril 2020	Reino Unido	Retrospectivo	64,5	59,2	2.157	93	41 (12 pacientes de urgencias, 16 de planta y 13 de UCI)	Urgencias, planta y UCI
Monfardini et al. ²⁴	1 al 31 de marzo 2020	Italia	Retrospectivo	Con EP: 77,0 Sin EP: 23,0	Con EP: 61,0 Sin EP: ND	1.207	34	26 (8 pacientes de UCI)	Urgencias, planta y UCI
Raj et al. ²⁵	1 de marzo al 1 de diciembre 2020	Estados Unidos	Retrospectivo	ND	Con EP: 63,0 Sin EP: 55,0	1.300	109	26	ND
Polo Friz et al. ²⁶	1 al 30 de abril 2020	Italia	Retrospectivo	27,0	71,7	ND	41	8	Planta y UCI
Kampouri et al. ²⁷	28 de febrero al 7 de mayo 2020	Suiza	Retrospectivo	57,7	68,6	443	135	27	Urgencias, planta y UCI
Zotzmann et al. ²⁸	8 de marzo al 31 de mayo 2020	Alemania	Retrospectivo	70,0	61,6	113	20	12	UCI
Bagirtan et al. ²⁹	Marzo 2020 a junio 2021	Turquía	Retrospectivo	73,2	53,92	ND	ND	41	Planta y UCI
Jevnikar et al. ³⁰	ND	Francia	Retrospectivo	ND	ND	ND	106	15	Urgencias
Scardapane et al. ³¹	1 de marzo al 30 de abril 2020	Italia	Retrospectivo	51,1	65,0	ND	43	15	Planta y UCI
Silva et al. ³²	1 de abril 2020 al 31 de enero 2021	Portugal	Retrospectivo	Con EP: 47,8 Sin EP: 60,6	Con EP: 76,0 Sin EP: 71,0	ND	300	46	Urgencias
Porfidia et al. ³³	• 15 de marzo al 10 abril 2020 • 11 de octubre al 27 de noviembre 2020	Italia	Retrospectivo	77,4	68,8	93	28	10	Urgencias y planta

DE: desviación estándar; EP: embolia pulmonar; ND: no disponible; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 4 Capacidad predictiva de las escalas de predicción analizadas en los estudios incluidos

Autor	Escala de predicción	Sensibilidad, %	Especificidad, %	VPN, %	VPP, %	AUC-ROC	p (análisis univariado entre la escala y la presencia de EP)	Conclusiones de los autores	
Whyte et al. ²¹	Wells \geq 4	ND	ND	ND	ND	ND	0,951	La escala de Wells no mostró capacidad predictiva	
Kirsch et al. ²²	Wells \geq 4	ND	ND	ND	ND	0,54	0,04	La escala de Wells no mostró capacidad predictiva	
Fang et al. ²³	Wells \geq 4	ND	ND	ND	ND	ND	0,801	La escala de Wells no mostró capacidad predictiva	
Monfardini et al. ²⁴	Wells \geq 4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Entre los 34 pacientes con Wells \geq 4, el 76% tuvieron EP y el 24% no lo tuvieron	
Raj et al. ²⁵	Wells \geq 4 + dímero D \geq 500 ng/mL	96,1	ND	ND	ND	ND	ND	La escala de Wells junto con un dímero D \geq 500 ng/mL podría ser una estrategia con capacidad predictiva	
Polo Friz et al. ²⁶	Wells \geq 2	13	85,0	80,0	17,0	ND	0,851	La escala de Wells no mostró capacidad predictiva	
Kampouri et al. ²⁷	Wells \geq 2	71,4	77,4	98,8	9,3	0,772	ND	La escala de Wells junto con un punto de corte del dímero D podría ser una estrategia con capacidad predictiva	
	Wells \geq 2 + dímero D \geq 3.000 ng/mL	57,1	91,6	98,5	18,2	0,905			
Zotzmann et al. ²⁸	Wells \geq 2	90,0	70,0	87,0	75,0	0,813	ND	La escala de Wells junto con la ecografía pulmonar mostró excelente capacidad predictiva	
	Wells \geq 2 + ecografía pulmonar	100	80,0	100	88,0	0,944	0,042		
Bagirtan et al. ²⁹	Ginebra	ND	ND	ND	ND	ND	ND	El 92,7% de los pacientes con EP fueron clasificados como riesgo bajo o intermedio	
Jevnikar et al. ³⁰	YEARS	ND	ND	ND	ND	ND	0,08	La aplicación del algoritmo YEARS habría evitado la TCAP en el 39,7% de los pacientes (39/98)	
Scardapane et al. ³¹	Wells \geq 4	ND	ND	ND	ND	ND	0,170	La escala de Ginebra mostró mejor capacidad predictiva que el puntaje de Wells	
Silva et al. ³²	Ginebra \geq 4					0,727	0,013	Ninguna de las escalas mostró capacidad predictiva	
	Wells \geq 4	95,6	8,2	91,3	15,8	0,520	0,533		
	Ginebra \geq 4	95,6	8,2	91,3	15,8	0,520	0,784		
	YEARS	86,9	31,1	92,9	18,6	0,589	0,150		
	PEGeD	84,7	31,2	91,8	18,3	0,580	0,063		
	Wells \geq 4 + dímero D ajustado a la edad	89,1	15,3	88,6	16,0	0,521	ND		
	Ginebra \geq 4 + dímero D ajustado a la edad	89,1	15,3	88,6	16,0	0,521	ND		
Porfidia et al. ³³	Wells \geq 4	ND	ND	ND	ND	ND	0,27	Ninguna de las escalas mostró capacidad predictiva	
Ginebra \geq 4							0,27		
PERC									0,27
YEARS									0,03

AUC-ROC: área bajo la curva ROC; EP: embolia pulmonar; ND: no disponible; TCAP: tomografía computarizada de arterias pulmonares; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

La puntuación de Ginebra analizada en 41 pacientes con EP mostró un bajo rendimiento diagnóstico²⁹. Jevnikar et al. aplicaron el algoritmo YEARS en 98 pacientes COVID-19 atendidos en urgencias³⁰. El diagnóstico de EP se estableció en 13 pacientes (13,2%). La aplicación del algoritmo YEARS hubiera evitado 39 TCAP (39,79%) a expensas de no diagnosticar a un paciente con EP. Tres estudios analizaron más de una EPC en la misma muestra.

Scardapane et al. aplicaron los modelos Wells original y Ginebra revisada en 43 pacientes COVID-19³¹. La incidencia de EP en la población estudiada fue del 34,88% (15/43). La capacidad predictiva de la escala de Wells no se consideró adecuada. Por el contrario, la escala de Ginebra revisada mostró mejor rendimiento, con un AUC-ROC de 0,727 (IC 95%: 0,52-0,92). El estudio de Silva et al. analizó las escalas Wells, Ginebra, YEARS y PEGeD en 300 pacientes COVID-19 en el área de urgencias con sospecha de EP³². La incidencia fue del 15,55% (46/300). Los modelos no tuvieron capacidad discriminativa, con un AUC-ROC menor de 0,6 para todos ellos.

Al analizar las escalas de Wells y de Ginebra junto con el dímeroD ajustado por edad no se observaron diferencias. Se obtuvieron resultados similares a los anteriores con las escalas Wells original, Ginebra, PERC y YEARS en una cohorte retrospectiva con menor número de pacientes (n = 28)³³.

Discusión

En respuesta a la pregunta de investigación, las evidencias disponibles analizadas en este trabajo no muestran, en general, capacidad predictiva en la rentabilidad diagnóstica pretest de las diferentes escalas desarrolladas para EP en pacientes con COVID-19.

Actualmente se reconoce que un estudio diagnóstico estandarizado mediante modelos para determinar la probabilidad clínica pretest y dímeroD puede excluir con bastante fiabilidad la presencia de EP evitando la realización de pruebas de imagen no indicadas. Si la probabilidad clínica es baja y el dímeroD es normal, no se requieren más estudios, ya que el VPN es del 99%³⁴. Esta recomendación cobra aún más sentido en pacientes COVID-19 por el riesgo de transmisión intrahospitalaria de la infección durante el traslado y la necesidad de limpieza y desinfección de la sala de radiología.

La dificultad diagnóstica para aplicar esta estrategia en pacientes COVID-19 radica en que el cuadro clínico es superponible a los síntomas característicos del SDRA que desarrollan los pacientes con COVID-19 grave. Además, los niveles elevados de dímeroD son un hallazgo común en estos pacientes³⁵.

En la presente revisión sistemática se identificaron 13 estudios de cohortes retrospectivas que evaluaron 5 modelos predictivos para EP en pacientes con COVID-19. En general, la escala de Wells original no mostró capacidad discriminativa. En los trabajos de Kampouri et al.²⁷ y de Zotzmann et al.²⁸ la capacidad predictiva de la versión simplificada podría considerarse aceptable para excluir el diagnóstico de EP por su alto VPN. El poder discriminativo de este modelo mejoró significativamente al combinarlo con un dímeroD plasmático ≥ 3.000 ng/mL²⁷.

Los pacientes COVID-19 presentan niveles elevados de dímeroD en ausencia de trombosis; por tanto, se puede esperar una menor especificidad como predictor de eventos tromboticos y ser necesario buscar un valor de corte más alto. Al igual que en el trabajo de Kampouri et al.²⁷, los datos publicados del registro SEMI-COVID-19 informaron que un punto de corte > 3.000 ng/mL era útil para predecir tromboembolismo venoso en estos pacientes³⁶.

En consonancia con una propuesta combinada, resultados similares fueron reportados en el trabajo de Zotzmann al asociar el score con una ecografía torácica a pie de cama patológica²⁸. Ambas estrategias resultaron seguras al obtenerse un AUC-ROC mayor del 90%. Las evidencias encontradas sobre el rendimiento de la puntuación de Ginebra, el algoritmo YEARS y las reglas de decisión clínica PERC y PEGeD limitan su uso. La limitada capacidad predictiva de las puntuaciones se podría relacionar con el mecanismo fisiopatológico de la EP en esta población.

La evidencia disponible ha puesto de relevancia el papel de la tromboinflamación en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Así, la endotelitis viral y un estado hiperinflamatorio activarían el sistema hemostático provocando trombosis vascular *in situ*³⁷. Según esta teoría, los modelos de probabilidad clínica desarrollados para EP en la población general no tendrían rentabilidad diagnóstica en pacientes COVID-19, principalmente porque consideran que la EP se origina generalmente en el contexto de una trombosis venosa profunda y no a partir de un fenómeno pulmonar local.

Otra limitación radica en el ítem «diagnóstico alternativo menos probable que la EP» presente en la escala de Wells y el algoritmo YEARS. Los médicos podrían asumir el SDRA como causa de la insuficiencia respiratoria en estos pacientes, excepto en ausencia de neumonía en la radiología de tórax.

Esta revisión cuenta con limitaciones. La principal limitación es que todos los estudios incluidos fueron retrospectivos, aunque 11 de los 13 estudios tuvieron un riesgo bajo de sesgo. En segundo lugar, los estudios seleccionados no fueron diseñados para analizar la capacidad predictiva de las puntuaciones evaluadas. A este respecto, se utilizaron las escalas tras confirmarse el diagnóstico de EP, introduciendo un sesgo de selección. Además, algunos autores no informaron de la capacidad pretest del modelo en todos los grupos de probabilidad clínica ni de la fiabilidad de la escala mediante valores de sensibilidad, especificidad y AUC-ROC. Finalmente, la heterogeneidad de la población estudiada, con inclusión de pacientes de urgencias, de planta y de UCI, limita conocer la utilidad de los modelos en pacientes críticos.

En conclusión, con el presente estudio se ha intentado aclarar la aplicabilidad de los diferentes modelos predictivos implementados en la actualidad para el diagnóstico de EP en pacientes COVID-19.

Los datos presentados demuestran una capacidad discriminativa limitada. Una probabilidad pretest improbable (≤ 1) en la regla de Wells de dos categorías, combinada con un dímeroD < 3.000 ng/mL o con una ecografía pulmonar normal realizada a la cabecera del paciente, podrían ser estrategias seguras para excluir la EP y reducir la realización de TCAP innecesarias en pacientes con COVID-19 y sospecha de EP.

El beneficio de estas herramientas necesita su validación prospectiva. Es prioritario desarrollar y validar nuevos modelos predictivos para EP en pacientes con COVID-19 que permitan determinar la probabilidad de esta complicación.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiol.* 2020;5:831-40, <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc024>.
2. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med.* 2020;87:461-8, <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc024>.
3. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135:2033-40, <http://dx.doi.org/10.1182/blood.202006000>.
4. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020;120:998-1000, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
5. Gomez-Arbelaez D, Ibarra-Sanchez G, Garcia-Gutierrez A, Comanges-Yeboles A, Ansuategui-Vicente M, Gonzalez-Fajardo JA. COVID-19-related aortic thrombosis: A report of four cases. *Ann Vasc Surg.* 2020;67:10-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2020.05.031>.
6. Nascimento Conde J, Schutt WR, Gorbunova EE, Mackow ER. Recombinant ACE2 expression is required for SARS-CoV-2 to infect primary human endothelial cells and induce inflammatory and procoagulative responses. *mBio.* 2020;11:e3185-220, <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.03185-20>.
7. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020;22:95-7. PMID: 32294809.
8. Poor HD. Pulmonary thrombosis and thromboembolism in COVID-19. *Chest.* 2021;160:1471-80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.016>.
9. Gonzalez-Fajardo JA, Ansuategui M, Romero C, Comanges A, Gómez-Arbelaéz D, Ibarra G, et al. Mortality of COVID-19 patients with vascular thrombotic complications. *Med Clin (Engl Ed).* 2021;156:112-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2020.10.008>.
10. Fabre O, Rebet O, Carjaliu I, Radutoiu M, Gautier L, Hysi I. Severe acute proximal pulmonary embolism and COVID-19: A word of caution. *Ann Thorac Surg.* 2020;110:e409-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.005>.
11. Yu J, Ding N, Chen H, Liu XJ, He WJ, Dai WC, et al. Infection control against COVID-19 in departments of radiology. *Acad Radiol.* 2020;27:614-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.025>.
12. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129:997-1005, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00002>.
13. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: simple score. *Arch Intern Med.* 2001;161:92-7, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.161.1.92>.
14. Van der Hulle T, Fogteloo AJ, Kooij S, Beenen LFM, van Bemmel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): A prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017;390:289-97, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30885-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30885-1).
15. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1247-55, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00790.x>.
16. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al., PEGeD Study Investigators. Diagnosis of pulmonary embolism with d-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med.* 2019;381:2125-34, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1909159>.
17. 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? *Thromb Res.* 2020;193:86-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.010>.
18. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2021;298:E70-80, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020203557>.
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>.
20. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240:1285-93, <http://dx.doi.org/10.1126/science.3287615>.
21. Whyte MB, Kelly PA, Gonzalez E, Arya R, Roberts LN. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;195:95-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.025>.
22. Kirsch B, Aziz M, Kumar S, Burke M, Webster T, Immadi A, et al. Wells score to predict pulmonary embolism in patients with coronavirus disease 2019. *Am J Med.* 2021;134:688-90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.10.044>.
23. Fang C, Garzillo G, Batohi B, Teo JTH, Berovic M, Sidhu PS, et al. Extent of pulmonary thromboembolic disease in patients with COVID-19 on CT: Relationship with pulmonary parenchymal disease. *Clin Radiol.* 2020;75:780-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2020.07.002>.
24. Monfardini L, Morassi M, Botti P, Stellini R, Bettari L, Pezzotti S, et al. Pulmonary thromboembolism in hospitalised COVID-19 patients at moderate to high risk by Wells score: a report from Lombardy. Italy. *Br J Radiol.* 2020;93:20200407, <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20200407>.
25. Raj K, Chandna S, Doukas SG, Watts A, Jyotheeswara Pillai K, Anandam A, et al. Combined use of Wells scores and D-dimer levels for the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in COVID-19: A retrospective cohort study. *Cureus.* 2021;13:e17687, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.17687>.

26. Polo Friz H, Gelfi E, Orenti A, Motto E, Primitz L, Donzelli T, et al. Acute pulmonary embolism in patients presenting pulmonary deterioration after hospitalisation for non-critical COVID-19. *Intern Med J.* 2021;51:1236–42, <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-73601/v2>.
27. Kampouri E, Filippidis P, Viala B, Méan M, Pantet O, Desgranges F, et al. Predicting venous thromboembolic events in patients with coronavirus disease 2019 requiring hospitalization: An observational retrospective study by the COVIDIC initiative in a Swiss university hospital. *Biomed Res Int.* 2020;2020:9126148, <http://dx.doi.org/10.1155/2020/9126148>.
28. Zotzmann V, Lang CN, Wengenmayer T, Bemtgen X, Schmid B, Mueller-Peltzer K, et al. Combining lung ultrasound and Wells score for diagnosing pulmonary embolism in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52:76–84, <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02323-0>.
29. Bagirtan B, Altuntas E, Yasar S, Karabay KO. Changing face of pulmonary embolism with COVID-19. *Cardiovasc J Afr.* 2022;33:1–5, <http://dx.doi.org/10.5830/CVJA-2022-011>.
30. Jevnikar M, Sanchez O, Humbert M, Parent F. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 at the time of hospital admission and role for pre-test probability scores and home treatment. *Eur Respir J.* 2021;58:2101033, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01033-2021>.
31. Scardapane A, Villani L, Bavaro DF, Passerini F, Ianora AAS, Lucarelli NM, et al. Pulmonary artery filling defects in COVID-19 patients revealed using CT pulmonary angiography: A predictable complication? *Biomed Res Int.* 2021;2021:8851736, <http://dx.doi.org/10.1155/2021/8851736>.
32. Silva BV, Jorge C, Plácido R, Mendonça C, Urbano ML, Rodrigues T, et al. Pulmonary embolism and COVID-19: A comparative analysis of different diagnostic models performance. *Am J Emerg Med.* 2021;50:526–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.004>.
33. Porfidia A, Mosoni C, Talerico R, Porceddu E, Lupascu A, Tondi P, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: Which diagnostic algorithm should we use? *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:714003, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.714003>.
34. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: A prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154:709–18, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002>.
35. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: A systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020;13:1265–75, <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>.
36. García-Cervera C, Giner-Galvañ V, Wikman-Jorgensen P, Laureiro J, Rubio-Rivas M, Gurjian Arena A, et al. SEMI-COVID-19 network. Estimation of admission D-dimer cut-off value to predict venous thrombotic events in hospitalized COVID-19 patients: Analysis of the SEMI-COVID-19 registry. *J Gen Intern Med.* 2021;36:3478–86, <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-021-07017-8>.
37. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136:489–500, <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020006520>.