



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Sospetto di Embolia Polmonare nei pazienti  
con COVID-19: implicazioni diagnostiche e  
prognostiche al Dipartimento di Emergenza**

Relatore: Chiar.mo  
*Prof. Gianluca Moroncini*

Tesi di Laurea di:  
*Monica Salvi*

Correlatore: Chiar.mo  
*Dott. Aldo Salvi*

A.A. 2021/2022

## Indice

1.0.0	Introduzione.....	2
1.1.0	Epidemiologia.....	2
1.2.0	Fisiopatologia.....	4
1.3.0	Clinical Prediction Rules.....	10
1.3.1	Classici Wells e rGeneve.....	10
1.3.2	CHOD score.....	16
1.5.0	Diagnosi.....	17
1.6.0	Profilassi.....	20
1.7.0	Eventi cardiaci.....	22
1.8.0	Eventi neurologici.....	24
1.9.0	Tromboembolismo venoso e vaccinazione.....	26
2.0.0	Scopo della tesi.....	28
3.0.0	Casistica e Metodi.....	31
3.1.0	Criteri di arruolamento.....	31
3.2.0	Procedura.....	31
3.3.0	Metodi Statistici.....	33
4.0.0	Risultati.....	34
4.1.0	Caratteristiche generali.....	34
4.2.0	Stima della probabilità clinica pre-test (C-PTP).....	39
4.3.0	Algoritmi decisionali.....	40
4.3.1	Wells e rGeneve.....	40
4.3.2	CHOD score.....	42
4.3.3	PERC rules.....	44
4.4.0	Embolia polmonare e prognosi.....	45
4.4.1	Gruppo con interessamento polmonare da COVID inferiore al 50%.....	48
4.4.2	Gruppo con interessamento polmonare da COVID $\geq$ 50%.....	49
5.0.0	Discussione.....	51
6.0.0	Conclusioni.....	59
	BIBLIOGRAFIA.....	60

## 1.0.0 Introduzione

Il 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi riferirono che nella città di Wuhan (provincia di Hubei, Cina centro-orientale) si era sviluppato un focolaio epidemico di casi di polmonite atipica a eziologia non nota, correlati al consumo di alimenti venduti al *Huanan Seafood Market*, mercati all'aperto tipici di tali zone, dediti alla vendita di beni deperibili, quali carne fresca, pesce o frutta. Tale virus venne provvisoriamente nominato 2019nCoV (2019 novel coronavirus) e successivamente SARS-CoV-2 (acronimo di Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) dall'ITCV (International Committee on Taxonomy of Viruses) per la severa sindrome da distress respiratorio da esso provocata, simile a quella causata da virus SARS-CoV isolato nel 2002 e il MERS-CoV nel 2012. A Febbraio 2020 la sindrome causata da tale virus venne denominata COVID-19 (acronimo di COronaVirus Disease 2019, in riferimento all'anno in cui la patologia è emersa)[1] e successivamente è stata ben documentata la rapida propagazione interumana con diffusione del contagio, oltre che in Cina anche in altri paesi sino alla dichiarazione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di pandemia e emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale.

### 1.1.0 Epidemiologia

Sin dall'inizio della pandemia si è riscontrata una stretta associazione tra malattia da COVID-19 e complicanze trombotiche. Un'accurata rilevazione della vera incidenza di tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 rimane difficile, con una stima che va dal 4.8% all'85%. La variabilità significativa nell'incidenza è probabilmente una conseguenza di molteplici fattori, inclusi il setting di ricovero (ICU vs non ICU), il tipo di eventi riscontrati (sintomatici vs non sintomatici), le strategie diagnostiche (sospetto clinico vs screening sistematici) e il livello di tromboprofilassi[2].

L'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda sono gli eventi trombotici più frequenti nell'infezione da COVID-19, con un'incidenza del 20-30% nei pazienti critici. In una coorte olandese di 184 pazienti con COVID-19 ricoverati in terapia intensiva, l'incidenza cumulativa di trombosi dei grossi vasi è stata del 49%, la maggior parte dei quali era costituita da embolia polmonare evidenziata all'angioTC. Questo si è verificato nonostante la profilassi trombotica e il rischio di mortalità era cinque volte maggiore nei pazienti con trombosi.[3]

Approssimativamente il 20-50% dei pazienti ricoverati con COVID-19 presenta alterazioni dei parametri laboratoristici di coagulazione (D-dimero, PT allungato, trombocitopenia, e/o bassi livelli di fibrinogeno). L'elevazione del D-dimero correla con la mortalità. [4, 5, 6]

In uno studio condotto su 7178 pazienti con COVID-19 (età media 60.4 anni), l'incidenza di embolia polmonare (o trombosi polmonare) in pazienti ricoverati in reparti di degenza ordinaria e terapia intensiva è stata del 14.7% e del 23.4%, rispettivamente. Un coinvolgimento segmentale o subsegmentale delle arterie polmonari è stato più frequente rispetto alle arterie principali o lobari. [7]

Uno studio retrospettivo multicentrico effettuato su 224 pazienti con COVID-19 ricoverati in 7 ospedali italiani, ha mostrato una diagnosi di embolia polmonare nel 14% dei casi. I pazienti sono stati ospedalizzati dopo molto tempo dall'insorgenza dei sintomi e mostravano livelli elevati di D-dimeri. [8]

Jimenez e coll. in una metanalisi che comprendeva 36 studi e più di 11000 pazienti l'incidenza di TEV in pazienti con COVID-19 era del 17% (12% trombosi venosa profonda e 7.1% embolia polmonare)[9]

Helms e coll. hanno rilevato una incidenza dell'11.7% di embolia polmonare nei pazienti con ARDS da COVID-19 rispetto a un'incidenza di 2.1% di embolia polmonare in una coorte retrospettiva di pazienti con ARDS non da COVID-19. [10]

L'incidenza di embolia polmonare risulta essere maggiore nei pazienti critici ricoverati in terapia intensiva. Klok e coll. evidenziano un'incidenza del 31% di tromboembolismo venoso in 184 pazienti critici, di questi l'81% sono rappresentati da embolie polmonari. [11]

L'incidenza aumenta con l'utilizzo di screening sistematici per la ricerca di tromboembolismo venoso. [12]

In uno studio condotto su 72 pazienti con COVID-19 mediante TC al momento del ricovero in terapia intensiva si osserva che il 47% di questi presentavano embolia polmonare, quando il sospetto clinico ricadeva solo sul 7%. [13]

È noto come nei pazienti con eventi trombotici ci sia un incremento della mortalità. In una metanalisi l'incidenza e la mortalità di embolia polmonare sono state del 15.3% e del 45.1%, rispettivamente. [14]

### 1.2.0 Fisiopatologia

SARS-CoV2 fa parte dei betacoronavirus. Questi sono virus a RNA a singolo filamento, composti da glicoproteine disposte a corona, da cui il nome. L'RNA virale codifica per 4 proteine strutturali: proteina S(Spike), proteina E(Envelope), proteina M(coinvolta nell'assemblaggio virale e proteina N (nucleocapside), importanti per la stimolazione del sistema immunitario. [15] La proteina S forma gli spike proteici dell'involucro virale che hanno un ruolo nel favorire l'ingresso dell'RNA virale all'interno della cellula e sono dotati del *Receptor Binding Domain* (RBD), in grado di legare nell'ospite l'ACE2, enzima di conversione dell'angiotensina, responsabile della fusione dell'involucro virale con la cellula ospite. L'adesione delle proteine S alla cellula ospite viene completata anche con l'interazione con la serina proteasi TMPRSS2. L'espressione ubiquitaria dell'enzima ACE2 (pneumociti di tipo II, mucosa nasale, orale, gastrointestinale, SNC, vascolare, epatico e renale) spiega il coinvolgimento sistemico della patologia. [16,17,18] Nello specifico, è nota la correlazione tra infezione da COVID-19 e l'insorgenza di fenomeni trombotici, soprattutto nel paziente critico ricoverato in terapia intensiva. [19, 20, 21, 22]

La fisiopatologia del tromboembolismo venoso nei pazienti con COVID-19 rispetto ai pazienti non COVID-19 sembra essere più piastrino dipendente e correlata all'infiammazione endoteliale mediata dal virus, in aggiunta all'ipercoagulabilità associata con un aumento dei fattori di coagulazione, anticorpi antifosfolipidi e riduzione di proteine endogene anticoagulanti.[23] Anche un anomalo flusso ematico, soprattutto nei vasi polmonari, contribuisce alla coagulopatia da COVID-19. Nella malattia da COVID-19 severa, l'eccesso di citochine pro-infiammatorie induce uno stato di ipercoagulabilità. In aggiunta al danno diretto dato dall'invasione da parte del virus, lo *storm* citochinico induce anche un danno e disfunzione endoteliale, provocando l'attivazione delle cellule endoteliali. L'endotelio disfunzionale produce trombina e arresto della fibrinolisi, risultante in uno stato protrombotico. Inoltre l'infiammazione

induce l'aumento dei biomarkers di coagulazione quali fattore VIII, fibrinogeno, fattore di Von Willebrand, P-selectina. Tutti questi meccanismi creano un'*imbalance* nel normale sistema emostatico, con un risultante stato pro-trombotico, che si manifesta sia con macro che microtrombosi vascolare. [24]

I pazienti affetti da COVID-19 presentano fattori appartenenti alla triade di Virchow, che comprende stasi ematica, ipercoagulabilità e danno endoteliale.[25,26] Infatti il rischio di tromboembolismo venoso, già di per sé molto alto nel paziente critico, risulta ancora più elevato nei pazienti con infezione severa da SARS-COV2, in cui sono presenti allettamento prolungato, accessi venosi centrali, uno stato infiammatorio sistemico legato al rilascio di citochine, alterazioni coagulative e disfunzione epatica che condiziona la produzione di fattori coagulativi. Il principale fattore responsabile del tromboembolismo venoso di questi pazienti è la stasi ematica, favorita dall'immobilizzazione prolungata e il conseguente rallentamento del flusso ematico. A questo si aggiungono le comorbidità, spesso presenti nel paziente anziano, che contribuiscono al rallentamento del flusso, tra cui l'ipertensione portale, lo scompenso cardiaco congestizio, la ventilazione meccanica, l'insufficienza venosa, responsabili di un'alta mortalità nei pazienti ricoverati in terapia intensiva. Anche l'obesità è stata associata a forme severe di COVID-19, contribuendo alla stasi, con rischio che inizia per valori di BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> e cresce in maniera direttamente proporzionale ad esso. [25]

È ormai noto che i pazienti affetti da COVID-19 presentino alterazione dei parametri di emostasi, nello specifico l'elevazione del D-dimero. [4] Valori anomali del D-dimero sono riscontrati già all'ingresso nel paziente COVID-19 positivo, come dimostra uno studio condotto su 2377 pazienti ricoverati per COVID-19 effettuato in un ospedale di New York. [27] Il D-dimero è un prodotto di degradazione enzimatica della fibrina ad opera della plasmina, marker utile di attivazione della coagulazione e della fibrinolisi.[28] Nonostante il suo incremento possa dipendere da fattori infiammatori, nel paziente COVID-19 i livelli del D-dimero sono correlati allo stato protrombotico. In uno studio condotto su 349 pazienti ricoverati per COVID-19, è stata diagnosticata embolia polmonare nel 27.2% dei pazienti. Un'analisi multivariata ha confermato che il livello del D-dimero e l'assenza della terapia anticoagulante erano due buoni predittori di embolia polmonare. Nello specifico è stato identificato un cut-off di D-dimero pari a 2590ng/mL

come il miglior predittore di embolia polmonare. Valori di D-dimero superiori a questo cut-off erano associati a un incremento del rischio di embolia polmonare di 17 volte. [29]

I pazienti con COVID-19 severo presentano anomalie emostatiche che mimano la coagulazione intravasale disseminata (CID) associata a sepsi, con la grande differenza di un aumentato rischio trombotico, piuttosto che di sanguinamento. [30]

Insieme all'incremento del D-dimero e del fibrinogeno, studi dimostrano come i pazienti affetti da COVID-19 presentino aumento di potenti fattori di rischio trombofilico, quali valori di trombina, fattore V di Leiden, fattore di von Willebrand e fattore VIII. [10, 31, 32]

L'apparato coagulativo inoltre mostra un collegamento con il sistema immunitario: le cellule immunitarie e le citochine infiammatorie stimolano lo sviluppo di immunotrombi (Figura 1), che inizialmente hanno la funzione di barriera, costituiti da neutrofili, piastrine, monociti, fibrina. Subentra poi una disregolazione dal punto di vista trombotico e infiammatorio che causa un danno endoteliale dato dalla perdita dei meccanismi tromboprotettivi, eccesso di produzione di trombina, disregolazione di fibrinolisi e trombosi. Questo danno tissutale sfocia in disfunzione d'organo. [33, 34, 35, 36]

Altro contributo nella fisiopatologia della trombosi da COVID-19 è dato dal ruolo delle piastrine, dimostrato da numerosi studi. I pazienti COVID-19 frequentemente presentano una lieve trombocitopenia e un aumentato consumo piastrinico, insieme a un aumento conseguente della produzione di piastrine. [37, 38, 39] Il sequenziamento dell'RNA ha dimostrato cambiamenti specifici nell'espressione genica delle piastrine circolanti del paziente COVID-19. Il recettore per SARS-CoV2, ACE2, non è stato rilevato nell'mRNA o nelle proteine espresse dalle piastrine. Sorprendentemente l'mRNA del SARS-CoV2 può essere inglobato dalle piastrine indipendentemente da ACE2. Inoltre, le piastrine del paziente COVID-19 presentano alterazioni qualitative, con un'attivazione e aggregazione più rapida, con aumento di adesione e legame con fibrinogeno e collagene. [37]

Anche l'infiammazione ha un ruolo importante nel paziente COVID-19. In questo infatti si riscontra l'elevazione degli indici di infiammazione, nello specifico proteina C reattiva (PCR) e IL-6. [40]

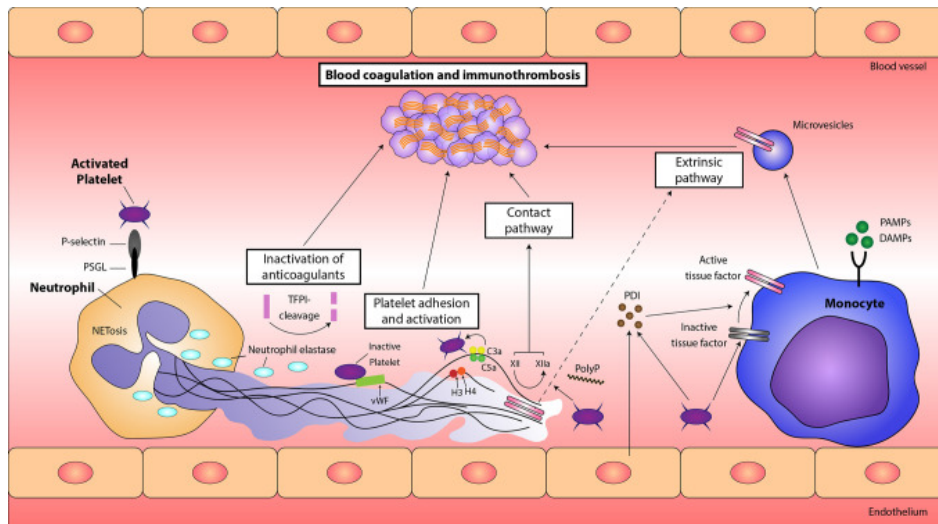


Figura 1 Principali meccanismi di immunotrombosi[41]

Il danno endoteliale contribuisce all'infiammazione vascolare associata a COVID-19, in particolare è responsabile di endoteliti multiorgano, come polmone, cuore, rene, così come della coagulopatia associata a COVID-19, soprattutto dei microtrombi riscontrati a livello polmonare. [42]

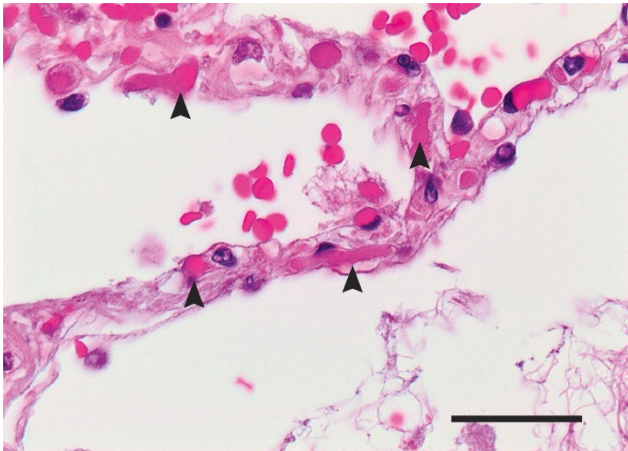
Tale condizione è presente anche nei pazienti COVID-19 negativi, affetti da ARDS, ma con tassi significativamente minori. [43]

Studi effettuati con angio-TC, dimostrano come il fenotipo di embolia polmonare associato a COVID-19 differisca da quello di pazienti senza COVID-19, a causa della diversa fisiopatologia. Nello specifico sono state riscontrate trombosi parenchimali, più piccole e periferiche, suggestive di una immunotrombosi in situ, piuttosto che di un TEV.[9, 44]

In uno studio autoptico condotto su sette polmoni di pazienti deceduti con COVID-19 e sette polmoni di pazienti deceduti per ARDS da virus dell'influenza A (H1N1), si è riscontrato in entrambi un danno alveolare diffuso con infiltrazione di cellule T perivascolari; tuttavia i polmoni dei pazienti con COVID-19 mostravano anche caratteristiche vascolari distintive, con severo danno endoteliale associato. Inoltre l'analisi istologica dei vasi polmonari mostrava trombosi con microangiopatia (Figura 2). I microtrombi a livello dei capillari alveolari si presentavano con una prevalenza 9 volte superiore nei pazienti con COVID-19 rispetto ai pazienti con influenza. Nei pazienti con COVID-19 la formazione di neovasi a livello polmonare era 2.7 volte superiore rispetto ai



pazienti con influenza. [44]



*Figura 2 Microtrombi nei setti interalveolari in polmone di paziente deceduto con COVID-19*

Altra condizione tipica dei pazienti con COVID-19 è la presenza di ipossiemia. È noto che possibili cause di ipossiemia sono: alterato rapporto ventilazione/perfusione, shunt destro-sinistro, compromissione della diffusione, ipoventilazione e ridotta FiO<sub>2</sub>. Gli shunt destro-sinistro possono essere intracardiaci o intrapolmonari e caratteristicamente sono resistenti alla somministrazione di ossigeno. Nella pratica clinica si è visto come il paziente con COVID-19 presenti come frequente causa di ipossiemia la presenza di shunt. [45]

Una possibile spiegazione è data dalla perdita di regolazione della perfusione polmonare e dalla vasocostrizione ipossica. Tuttavia nelle infezioni da COVID-19 studi dimostrano una dissociazione tra una meccanica e compliance polmonare relativamente conservata e la severe ipossiemia, caratteristica assente nel paziente con ARDS tipica che soddisfa i criteri di Berlino.[46]

I livelli di ossigenazione ematica raggiunti dai pazienti con COVID-19 in molti casi sono così estremi da essere considerati incompatibili con la vita, senza dispnea. Si parla di ipossiemia silente. Nello specifico questo termine indica la presenza di dispnea inappropriata rispetto al grado di ipossiemia estremo nel paziente con COVID-19. Secondo alcuni studi questo sarebbe da attribuire a fattori neurologici. [47]

Altri autori hanno motivato la discrepanza tra meccanica ventilatoria parzialmente conservata e grave compromissione dello scambio alveolo-capillare con uno stato pro-trombotico e la presenza di trombosi vascolare a livello polmonare.[48]

In uno studio pilota la presenza di shunts polmonari e intracardiaci nei pazienti con COVID-19 è stata dimostrata tramite un'ecodoppler transcranico automatico con l'iniezione di microbolle saline all'interno di un catetere venoso centrale o periferico. L'individuazione e la quantificazione delle microbolle era suggestiva o meno della presenza di shunts. Si è visto che nei pazienti con COVID-19 c'era una prevalenza di vasodilatazione intrapolmonare (o shunt intracardiaco) che portava alla visualizzazione di microbolle nel circolo cerebrale. Inoltre il numero di microbolle era inversamente correlato con l'ossigenazione (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio) e la compliance polmonare, suggerendo che le microbolle potrebbero essere un marker di severità di malattia, sia dal punto di vista dello scambio gassoso che di meccanica respiratoria. [49, 50]

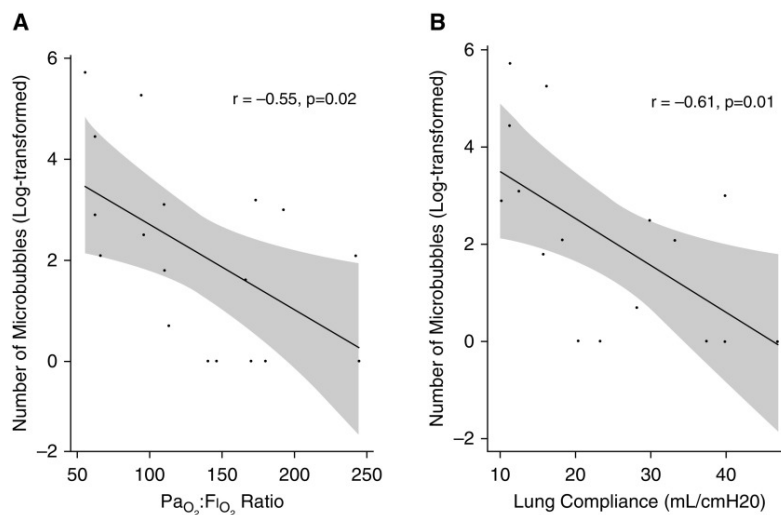


Figura 3 Associazione tra il numero di microbolle e il rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e la compliance polmonare[49]

Altro elemento caratteristico del paziente critico COVID-19 è la bassa resistenza vascolare polmonare (PVR), dimostrato da diversi studi. [51] L'embolia polmonare, al contrario, è responsabile di un incremento delle PVR e di pressione arteriosa polmonare. Questo provoca aumento del post-carico ventricolare destro, dilatazione e disfunzione ventricolare destra. [52] Considerata l'alta prevalenza di embolia polmonare nel paziente COVID-19, il riscontro di PVR basse risulta essere anomalo. Probabilmente l'effetto emodinamico dell'embolia polmonare nei pazienti con COVID-19 è attenuato dalla vasodilatazione polmonare. Uno studio effettuato con imaging di Dual-Energy CT ha dimostrato la vasodilatazione polmonare in pazienti COVID-19, considerata parte di un processo infiammatorio disfunzionale e diffuso.

[53] Nei pazienti con COVID-19 coesiste uno stato protrombotico responsabile di trombosi polmonare che aumenta la PVR e contemporaneamente una vasodilatazione polmonare che riduce la PVR. Ciascuno di questi fattori può annullare l'effetto emodinamico dell'altro. [54]

Nonostante i processi oblitterativi e vasodilatativi si compensino, la loro compresenza può aggravare l'ipossiemia. Nelle zone polmonari con microtrombi e vasocostrizione il flusso ematico viene deviato verso aree vasodilate con riduzione del rapporto V/Q. Nelle aree vasodilate aumenta il flusso ematico che riduce ulteriormente il rapporto V/Q. La coesistenza di vasodilatazione e trombosi polmonare spiega lo shunt significativo nel contesto di scarso coinvolgimento polmonare nelle fasi precoci di COVID-19. [55]

### 1.3.0 Clinical Prediction Rules

#### 1.3.1 Classici Wells e rGeneve

La diagnosi di embolia polmonare rappresenta una sfida per il medico di emergenza-urgenza. La sintomatologia aspecifica che caratterizza l'embolia polmonare e la gravità di questa condizione con possibilità di rapida evoluzione del quadro clinico, aumentano il rischio di non riconoscere la diagnosi e all'opposto di ricorrere a indagini laboratoristiche e strumentali inappropriate. Queste infatti comporterebbero spese aggiuntive, esposizione dei pazienti a radiazioni ionizzanti e a mezzo di contrasto iodato oltre al rischio di sovra-diagnosi di embolie polmonari subsegmentarie di scarsa rilevanza clinica che obbligherebbero poi al trattamento. La gestione del paziente emodinamicamente stabile, al fine di arrivare più facilmente alla diagnosi e ridurre l'eccessivo ricorso di indagini laboratoristiche e strumentali, andrebbe effettuata sulla base di algoritmi diagnostici che stimino la probabilità pre-test di embolia polmonare.

Considerando sintomi e segni clinici e i fattori di rischio per embolia polmonare, si ottengono categorie di pazienti differenti per probabilità clinica pre-test. La valutazione pre-test si ottiene o tramite il giudizio clinico del medico oppure con l'utilizzo delle *clinical prediction rules*. Il giudizio clinico dà una valutazione empirica. Molti studi dimostrano l'importanza del giudizio clinico. [56, 57] La valutazione clinica comprende test quali elettrocardiogrammi e radiografie, utili per escludere altre diagnosi e per fare diagnosi differenziali. Tuttavia il giudizio clinico manca di standardizzazione, pertanto

per ovviare a questo sono nate le *clinical prediction rules*(CPR), con lo scopo di stimare in maniera oggettiva e standardizzata la probabilità pre-test di embolia polmonare. Le più usate sono il *revised Geneva rule* (Tabella 1) e il *Wells rule*(Tabella 2), raccomandati dalle linee guida ESC 2019, insieme al *PERC rule*. [58, 59]

Items	Clinical decision rule points	
	Original version <sup>91</sup>	Simplified version <sup>87</sup>
Previous PE or DVT	3	1
Heart rate		
75–94 b.p.m.	3	1
≥95 b.p.m.	5	2
Surgery or fracture within the past month	2	1
Haemoptysis	2	1
Active cancer	2	1
Unilateral lower-limb pain	3	1
Pain on lower-limb deep venous palpation and unilateral oedema	4	1
Age >65 years	1	1
<b>Clinical probability</b>		
<i>Three-level score</i>		
Low	0–3	0–1
Intermediate	4–10	2–4
High	≥11	≥5
<i>Two-level score</i>		
PE-unlikely	0–5	0–2
PE-likely	≥6	≥3

b.p.m. = beats per minute; DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary embolism.

Tabella 1 Revised Geneva clinical prediction rule [59]

Items	Clinical decision rule points	
	Original version	Simplified version
Previous PE or DVT	1.5	1
Heart rate >100 b.p.m.	1.5	1
Surgery or immobilization within the past 4 weeks	1.5	1
Haemoptysis	1	1
Active cancer	1	1
Clinical signs of DVT	3	1
Alternative diagnosis less likely than PE	3	1
<b>Clinical probability</b>		
<i>Three-level score</i>		
Low	0–1	N/A
Intermediate	2–6	N/A
High	≥7	N/A
<i>Two-level score</i>		
PE unlikely	0–4	0–1
PE likely	≥5	≥2

b.p.m. = beats per minute; DVT = deep vein thrombosis; N/A = not applicable; PE = pulmonary embolism.

Tabella 2 Wells clinical prediction rule [60]

È utile sottolineare come in alcuni score, come nello score di Wells, sia presente il parametro della embolia polmonare come diagnosi più probabile. Continua dunque ad avere un forte peso nella valutazione pre-test, il giudizio clinico, o gestalt.

Le variabili che vengono prese in considerazione sono i fattori di rischio per embolia polmonare (neoplasie, immobilizzazione, fratture agli arti inferiori recenti), manifestazioni cliniche (tachicardia, dolore toracico, dispnea, diagnosi alternative), dati laboratoristici e strumentali (elettrocardiogramma, ecocardiografia, radiografia del torace).

Sia per lo score di Wells che per il Geneva esiste una versione semplificata dicotomica per facilitare l'utilizzo nella pratica clinica. [61, 62]

Per ogni score utilizzato la diagnosi di embolia polmonare è attesa nel 10% dei pazienti nella categoria con bassa probabilità, 30% nella categoria con probabilità intermedia e nel 65% nella categoria con elevata probabilità. Mentre se si considerano due categorie di pazienti, embolia polmonare probabile e non probabile, la percentuale di embolie diagnosticate è rispettivamente del 30% e del 12%. Uno studio prospettico ha confermato una simile performance diagnostica tra questi due scores. [63]

Entrambi gli scores sono validati e ampiamente utilizzati nella pratica clinica, tuttavia in una metanalisi [64] è stato messo in evidenza come il Wells score semplificato dicotomizzato sia più appropriato nel dipartimento di emergenza in quanto più agevole da

utilizzare e memorizzare rispetto al revised Geneva score.

Il PERC (*Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*) è stato sviluppato per il dipartimento di emergenza con il fine di selezionare pazienti in cui la probabilità di avere embolia polmonare è tanto bassa da escludere la diagnosi di embolia polmonare e essere indicazione a non eseguire approfondimenti diagnostici strumentali e laboratoristici, nello specifico l'obiettivo è di ridurre i dosaggi inappropriati di D-dimero, test diagnostico con basso valore predittivo positivo e quindi causa di falsi positivi. [59, 65] Il PERC comprende otto criteri clinici: saturazione arteriosa di ossigeno > 94%, età <50 anni, assenza di edema monolaterale degli arti inferiori, assenza di trauma recente o intervento chirurgico, frequenza cardiaca < 100 bpm, assenza di emottisi, non pregressi episodi di TEV, non assunzione di terapie ormonali. Se tutti i criteri PERC sono presenti, quindi punteggio pari a 0, è ragionevole escludere i pazienti con bassa probabilità clinica da ulteriori indagini diagnostiche. Ciò è stato dimostrato da uno studio prospettico di validazione e da uno studio randomizzato di non inferiorità del management.[66, 67] Tuttavia, la bassa prevalenza di embolia polmonare in questi studi non consente di estendere alla popolazione generale i risultati. [68, 69] Va inoltre notato come nello score sia presente la variabile età <50, che implica che sia sufficiente avere più di 50 anni per avere un PERC score positivo che pone indicazione a procedere al dosaggio del D-dimero. Si riduce pertanto la capacità dello score di escludere l'embolia polmonare nella popolazione con più di 50 anni, risultando così tutti ad alto rischio. Se si considera che con l'aumentare dell'età aumenta fisiologicamente il valore del D-dimero senza una correlazione clinica necessaria, si deduce come sia ulteriormente ridotta la capacità del PERC rule di escludere pazienti a rischio anche combinando il dosaggio del D-dimero.

Nella fase di emostasi, in risposta al danno vascolare si ha la formazione di coaguli di fibrina, la quale è controbilanciata dalla degradazione dei coaguli stessi tramite la fibrinolisi. Il D-dimero rappresenta uno dei prodotti di degradazione della plasmina, enzima attivato durante la fibrinolisi, che taglia la fibrina. I livelli ematici di D-dimero risultano quindi aumentati in presenza di TEV. Tale marcatore ha un elevato valore predittivo negativo, pertanto un valore di D-dimero entro il cut-off di normalità permette di escludere la presenza di trombosi venosa profonda e embolia polmonare. Al contrario, il valore predittivo positivo è molto basso, così come la sua specificità, pertanto un valore

elevato non consente di fare diagnosi di TEV.

Il D-dimero infatti risulta aumentato in ogni processo che aumenti la produzione di fibrina o la sua degradazione, come negli stati infiammatori severi, in presenza di neoplasia, sepsi, gravidanza, insufficienza renale e intervento chirurgico. [70, 71, 72,73]

Il cut-off considerato standard è un valore di 500ng/ml e la sua determinazione avviene tramite diverse tecniche. Il metodo ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) è considerato di riferimento e prevede l'aggiunta del plasma a pozzetti di piastre per microtitolazione ricoperti di anticorpi anti-D-dimeri. Dopo un periodo di incubazione si aggiunge un secondo tipo di anticorpi marcati, specifici per un altro epitopo dei D-dimeri, che si lega alle molecole dei D-dimeri immobilizzate producendo una reazione colorimetrica. Questa metodica ha una sensibilità del 95%. La negatività del D-dimero permette quindi di escludere la diagnosi di embolia polmonare nei pazienti con probabilità bassa o intermedia. L'associazione tra probabilità bassa e D-dimero negativo consentono di non svolgere ulteriori indagini diagnostiche nel dipartimento di emergenza nel 30% dei pazienti con sintomi suggestivi di embolia polmonare.

Esiste una correlazione tra D-dimero e età e il suo valore predittivo negativo si riduce progressivamente con l'età, arrivando a una specificità del 10% nei pazienti con più di 80 anni. [74, 75] Per questo è stato elaborato un cut-off aggiustato per età che permette di utilizzare questo parametro nei pazienti anziani. In uno studio prospettico multinazionale condotto utilizzando un cut-off aggiustato per età validato (età x 10 mcg/L, in pazienti con più di 50 anni) in una coorte di 3346 pazienti, l'uso del cut-off del D-dimero aggiustato per età ha aumentato dal 6,4% al 30% il numero di pazienti in cui l'embolia polmonare poteva essere esclusa, senza aumentare il numero di falsi negativi. [76]

Uno studio prospettico con 3465 pazienti ha previsto la combinazione del D-dimero con la probabilità clinica pre-test, utilizzando lo *YEARS clinical decision rule*. Questo prevede la combinazione di 3 criteri dello Wells score (emottisi, embolia polmonare come diagnosi più probabile, segni clinici di TVP) insieme a dosaggio del D-dimero. In questo studio l'embolia polmonare è stata esclusa in pazienti che non presentavano i 3 criteri Wells e D-dimero < 1000 ng/mL o pazienti che presentavano uno o più dei criteri ma con D-dimero < 500ng/mL. Tutti gli altri pazienti sono stati sottoposti a angio-TC.

L'embolia polmonare è stata esclusa nell'85% dei pazienti. Nei 3 mesi successivi di follow up solo lo 0,61% dei pazienti in cui era stata esclusa l'embolia polmonare e quindi non trattata, ha sviluppato TVP. Inoltre l'esecuzione dell'angioTC è stata evitata nel 48% dei pazienti. Se invece si fosse utilizzato il cut-off fisso di D-dimero di 500ng/mL insieme al Wells score, la angioTC si sarebbe evitata nel 34% dei pazienti coinvolti. [77]

Nel 2020 è stato dimostrato come in realtà tale studio presenti delle criticità, mancando il braccio di controllo, non essendo stato condotto in cieco e avendo un numero esiguo di pazienti con neoplasia. [78]

Lo studio A. M. Giraldi e coll. si propone di valutare la capacità predittiva di embolia polmonare del Wells e del revised Geneva score nel paziente critico. Lo studio ha considerato solo TC effettuate per sospetto di embolia polmonare, risultate 138. L'incidenza di embolia polmonare riscontrata è risultata del 30,6% (contro l'8% atteso) nei pazienti a bassa probabilità di embolia polmonare, mentre nei pazienti a probabilità intermedia del 28,7% (contro il 28% atteso), quindi con una buona corrispondenza con la letteratura. Per quanto riguarda il Wells score, l'incidenza di embolia polmonare è stata del 26,8% nei pazienti a bassa probabilità, 29,3% nei pazienti a probabilità intermedia e del 71,4% nei pazienti a elevata probabilità. Tali dati contrastano con quanto riportato in letteratura, secondo cui a una bassa probabilità secondo lo score di Wells corrisponde incidenza di embolia polmonare dell'1,3% (contro il 26,8% di questo studio) e a una probabilità intermedia del 16,2%(contro il 29,3%). Tra i pazienti in studio con bassa probabilità inoltre, 6 avevano embolia polmonare lobare o dei rami principali. Lo studio non ha riportato dati statisticamente significativi per pazienti con probabilità elevata essendo scarso il numero di pazienti. Lo studio conclude quindi che il revised Geneva e il Wells score si sono dimostrati non affidabili nella valutazione pre-test dell'embolia polmonare e con una bassa sensibilità soprattutto nella categoria a bassa probabilità. [79]

Il sospetto e la diagnosi di embolia polmonare partono dalla clinica. Ipossiemia e dispnea non giustificate dalla radiografia aumentano il sospetto di embolia polmonare. I pazienti con COVID-19 presentano spesso segni e sintomi comuni, rendendo difficoltoso il sospetto di embolia polmonare. Inoltre l'utilizzo degli scores di probabilità pre-test, come il Wells, non aiutano nell'orientare la diagnosi in quanto non sono stati validati nel paziente con COVID-19 e sembrano sottostimare la probabilità di embolia polmonare in



tali pazienti. Per quanto riguarda il D-dimero, che aiuta a escludere la diagnosi nei pazienti con bassa e intermedia probabilità pre-test, nel paziente COVID-19 la sua utilità non è ancora stata definita, non essendo stati individuati valori di cut-off che escludano il sospetto di embolia polmonare. [80, 81]

È quindi importante saper individuare le manifestazioni cliniche sospette e utilizzare i corretti algoritmi diagnostici per arrivare alla diagnosi, evitando indagini superflue e riducendo l'errore diagnostico. Il Wells score, il Geneva e il PERC rule si pongono questo obiettivo, integrando fattori anamnestici, clinici e di laboratorio che permettano di inserire il paziente in una categoria di rischio al quale corrisponde una determinata flow-chart diagnostica.

### 1.3.2 CHOD score

Prima della pandemia da COVID-19 gli score più utilizzati per valutare la probabilità pre-test di embolia polmonare nella popolazione generale sono stati il Geneva score e il Wells score, usati da soli o in combinazione con il D-dimero. Dopo l'avvento della malattia da COVID-19 molteplici score sono stati utilizzati in questi pazienti a causa dell'aumentata incidenza di embolia polmonare nei pazienti ricoverati con COVID-19. Tuttavia, molti limiti ostacolano l'uso estensivo degli score predittivi, soprattutto nel contesto dell'infezione da COVID-19: la capacità predittiva degli score disponibili, in termini di sensibilità e specificità; alcuni di questi score contengono variabili che non sono controllate al di fuori di setting limitati, come nel caso delle interleuchine; gli score sono spesso sviluppati in un contesto di ricerca e non sono validati nel contesto clinico.

Nonostante questi limiti, l'uso degli score per identificare i pazienti a rischio rappresenta un valore aggiunto al management clinico del paziente con COVID-19.

In uno studio prospettico osservazionale volto a individuare l'incidenza e i fattori di rischio per embolia polmonare in pazienti ricoverati con COVID-19, sono stati individuati come principali fattori di rischio per lo sviluppo di embolia polmonare l'aumento della frequenza cardiaca, il valore della PCR, il valore del D-dimero e una bassa saturazione. Su questi dati è stato costruito uno score, denominato CHOD score, finalizzato a individuare la probabilità di embolia polmonare durante il ricovero di

pazienti con COVID-19, utilizzando queste quattro variabili semplici da misurare: PCR, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno e D-dimero al momento del ricovero. Il CHOD score è stato costruito dopo la scelta di cut-off con il migliore valore prognostico: > 50UI/mL, >90bpm, <92% e >956mg/dl, rispettivamente. Lo score ha un range che va da 0 a 7 punti. Un punteggio al momento del ricovero tra 0 e 2 punti ha mostrato una bassa probabilità di embolia polmonare durante l'ospedalizzazione (4.5%), al contrario pazienti con punteggio da 6 a 7 mostrano una probabilità molto alta (100%) e una probabilità moderata (36.8%) nei pazienti con punteggio da 3 a 5. La valenza prognostica del CHOD score si è dimostrata eccellente (AUC-ROC: 0.86 [CI 95%, 0.80 to 0.93]) in questo studio.

Pertanto, il CHOD score potrebbe essere uno strumento utile per identificare i pazienti con COVID-19, indipendentemente dal sospetto clinico del medico, che potrebbero beneficiare di una angio-TC al momento del ricovero, considerata l'associazione tra infezione da SARS-CoV-2 e uno stato pro-trombotico. Il valore predittivo del CHOD score rimane elevato in diverse tipologie di pazienti, anche con valori elevati di D-dimero (>2000ng/mL) e differenti caratteristiche di base. [82]

In una review sistematica di Novembre 2021 viene confermato il CHOD score come buon predittore di embolia polmonare nei pazienti con COVID-19. [83]

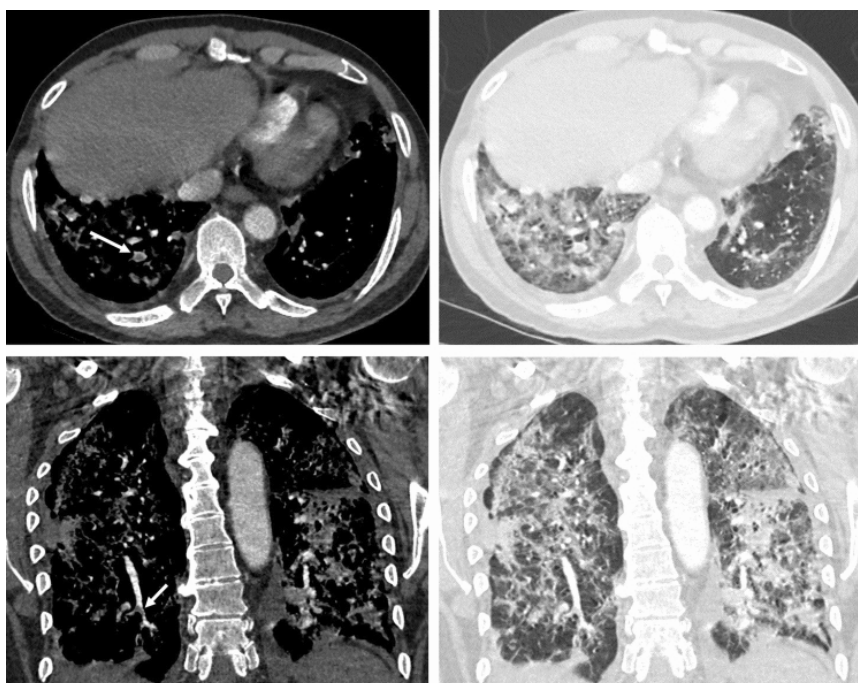
The CHOD score.

Variables (at hospital admission)	Values
<b>C-Reactive protein</b>	
<50 mg/L	0
≥ 50 mg/L	1
<b>Heart Rate</b>	
< 90 bpm	0
≥ 90 bpm	2
<b>Oxygen Saturation (room air)</b>	
> 92%	2
≤92% or less	
<b>D-dimer</b>	
< 956 ng/mL	0
≥ 956 ng/mL	2
<b>TOTAL</b>	<b>Range (0-7) points</b>

Tabella 3 CHOD score [82]

## 1.5.0 Diagnosi

Il gold standard per la diagnosi di embolia polmonare è rappresentato dall'angio-TC polmonare, caratterizzata da elevata sensibilità e specificità. Lo studio PIOPED II individua infatti una specificità del 96% e una sensibilità dell'83%, dimostrando l'elevata accuratezza di tale metodica diagnostica. In questo studio si osserva anche la correlazione tra probabilità clinica pre-test e accuratezza della angio-TC nella diagnosi. Laddove la probabilità clinica pre-test sia bassa, l'angio-TC mostra un alto valore predittivo negativo pari a 89%, viceversa di fronte a una probabilità pre-test elevata il valore predittivo negativo si riduce al 60%. In pazienti con probabilità pre-test intermedia o elevata il valore predittivo positivo aumenta fino a 92-96% e si riduce nei pazienti con probabilità pre-test bassa [84]



*Figura 4 Angio-TC polmonare con severa polmonite da SARS-CoV2 e trombosi polmonare subsegmentale nell'arteria polmonare destra postero-inferiore [85]*

L'utilizzo della angio-TC nei pazienti COVID-19 critici, instabili e con insufficienza renale è spesso difficoltoso. [86] All'angio-TC si preferisce la scintigrafia polmonare ventilatoria/perfusoria in presenza di giovani donne, donne in gravidanza, pazienti con allergia a mezzo di contrasto iodato o con insufficienza renale. Questa infatti riduce le radiazioni a cui è esposto il paziente e non utilizza mezzo di contrasto iodato. Il risultato della scintigrafia fa rientrare l'interpretazione in tre categorie: scintigrafia normale (esclude l'embolia polmonare), scintigrafia altamente probabile (diagnostica di embolia

polmonare nella maggior parte dei pazienti), scintigrafia non diagnostica. [87, 88, 89] Lo studio PIOPED II ha osservato come una scintigrafia polmonare altamente probabile dovrebbe confermare la diagnosi di embolia polmonare, anche se altri studi mostrano come il valore predittivo positivo della scintigrafia non sia sufficiente a confermare l'embolia polmonare nei pazienti con bassa probabilità clinica. [90, 91]

La CUS (Compression Ultra-Sonography) è utilizzata quando vi è controindicazione all'utilizzo di imaging o questo non abbia portato a risultati soddisfacenti, nella diagnosi di TVP (trombosi venosa profonda); l'assenza di TVP non esclude tuttavia la diagnosi di trombosi a livello polmonare, soprattutto nei pazienti con COVID-19 dove esiste un meccanismo di trombosi locale a livello polmonare. L'utilità della CUS sta nel fatto che l'individuazione di una TVP indica comunque il trattamento e toglie la necessità di ricercare ulteriormente un'embolia polmonare.

Nei pazienti con COVID-19 è noto come ci sia un aumentato rischio di tromboembolismo venoso, tuttavia non è stata dimostrata l'utilità clinica di uno screening per la ricerca tramite ecografia di TVP. [92]

L'embolia polmonare e l'incremento pressorio che essa determina a monte del circolo polmonare, determinano un sovraccarico pressorio e la disfunzione del cuore di destra. Tale condizione può essere individuata tramite l'ecocardiografia. Il valore predittivo negativo di questa indagine è basso, infatti un'ecocardiografia negativa non permette di escludere un'embolia polmonare [91, 93, 94] Tuttavia rimane una metodica importante nello stratificare il rischio successivamente alla diagnosi di embolia polmonare. [59]

Il ruolo dell'ecocardiografia risulta inoltre utile nelle condizioni di instabilità emodinamica, soprattutto nelle diagnosi differenziali di condizioni di shock. Il riscontro di segni oggettivi di disfunzione del ventricolo destro quali segno di McConnell, segno del 60/60, trombi in atrio destro, senza altre spiegazioni, giustificano il ricorso a un trattamento di riperfusione d'urgenza, rimandando l'esecuzione dell'angio-TC polmonare nel momento in cui il paziente diverrà stabile dal punto di vista emodinamico. [95]

Considerando le conseguenze che l'embolia polmonare ha a livello cardiaco, si può utilizzare come marker prognostico di embolia polmonare la troponina. Questa

rappresenta un marcatore di sofferenza miocardica. Elevati livelli di troponine sono associate a una prognosi peggiore di embolia polmonare nella fase acuta. Tuttavia nei pazienti con COVID-19 questo marcatore risulta elevato [96] a causa della microtrombosi che si verifica a livello cardiaco e dell'infiammazione sistemica che interessa anche il miocardio e non tanto per il sovraccarico pressorio del ventricolo destro. [97]

Ai fini diagnostici, oltre alle metodiche di imaging risultano essere di aiuto anche le indagini laboratoristiche per supportare l'ipotesi diagnostica di embolia polmonare. Studi [10, 11, 98] fanno valutazioni sul D-dimero, sul PT, sull'aPTT e sulla conta linfocitaria. Cui e coll. mostrano come ci sia un valore predittivo negativo pari al 94% per un cut-off del D-dimero di 1 mg/mL e una correlazione fra tromboembolismo venoso e aPTT e conta linfocitaria, senza individuare un cut-off. [99]

Klok e coll. invece, hanno osservato come  $PT > 3$  secondi e  $aPTT > 5$  secondi siano predittori indipendenti di TEV. [11] Tuttavia non essendoci una sorveglianza sistematica per tromboembolismo venoso è difficile definire l'utilità dei biomarkers nella diagnosi dell'embolia polmonare nei pazienti con COVID-19. Ad oggi, secondo le linee guida CHEST [100] i parametri di laboratorio non dovrebbero essere utilizzati da soli per la diagnosi di embolia polmonare nei pazienti con COVID-19.

### 1.6.0 Profilassi

La malattia da COVID-19 è associata a un aumentato rischio di tromboembolismo venoso, il quale provoca un aumento della mortalità in questi pazienti. Il trattamento anticoagulante è stato proposto al fine di ridurre la mortalità ed è spesso aggiustato in relazione alla severità della malattia. [101]

Diverse linee guida raccomandano l'uso della profilassi anticoagulante in pazienti con COVID-19 che non abbiano controindicazioni. [102, 103] Studi dimostrano che in pazienti COVID-19 la somministrazione di profilassi anticoagulante entro 24h dal ricovero è associata a una riduzione della mortalità rispetto ai pazienti che non la ricevono [104], considerando che la maggior parte degli eventi di TEV si verificano nelle prime 24h. [105]

Tuttavia nella pratica clinica in alcuni pazienti con COVID-19 la profilassi con dosaggio standard non è stata sufficiente a prevenire TEV, la cui incidenza rimane elevata. [11, 106, 107] Tacquard e coll. mostrano come pazienti trattati con dosaggi più alti di anticoagulante presentano una riduzione di eventi trombotici. Tuttavia l'utilizzo di dosi più elevate non riduceva la mortalità valutata al 14° giorno, né era associata a aumentato rischio emorragico, rispetto alla dose standard. [108]

Uno studio effettuato in un ospedale di New York, 4000 pazienti con COVID-19 trattati con terapia anticoagulante a dosaggi elevati, mostra una riduzione non statisticamente significativa della mortalità dei pazienti trattati con dosi scoagulanti rispetto a dosi di profilassi.[109]

Nei pazienti con malattia moderata da COVID-19 ricoverati, il National Institutes of Health ha dichiarato che la dose scoagulante riduce la necessità di supporto d'organo e la mortalità maggiormente rispetto alla dose di profilassi. [110]

Tuttavia diversi studi mostrano come nel paziente critico la dose scoagulante possa essere dannosa. In uno studio randomizzato controllato con 600 pazienti critici con COVID-19, la dose di 1mg/kg al giorno di enoxaparina non è risultato essere superiore nella riduzione degli outcomes di trombosi arteriosa o venosa, di trattamento con ECMO (extracorporea membrane oxygenation), mortalità a 30 giorni, rispetto alla profilassi anticoagulante standard con enoxaparina 40mg al giorno. [111]

Si dimostra inoltre come il dosaggio scoagulante sia inferiore rispetto al dosaggio di profilassi nel raggiungere l'outcome principale di sopravvivenza o di giorni liberi da supporto d'organo. [112]

Studi e linee guida sono concordi nella somministrazione di terapia anticoagulante profilattica per tromboembolismo venoso nei pazienti ricoverati per COVID-19, considerando il dosaggio intermedio per i pazienti gravi, secondo alcuni autori. [113, 114, 115]

Il COVID-19 Treatment Guidelines Panel, l'American Society of Hematology e l'American College of Chest Physician Guidelines Panel raccomandano il trattamento dei pazienti ricoverati per COVID-19 anche se critici, con dosi profilattiche di anticoagulante[100, 116], considerato il rischio emorragico non noto e la diversa

incidenza di TEV nei pazienti critici.

Alla dimissione non si raccomanda profilassi secondo le linee guida ESC 2019[59]. Se il paziente è considerato a rischio elevato per tromboembolismo venoso si prolunga la profilassi per altri 3 mesi[117].

### 1.7.0 Eventi cardiaci

La malattia da COVID-19 non si caratterizza esclusivamente per un coinvolgimento polmonare ma anche per un importante interessamento cardiovascolare che contribuisce ad aggravare ulteriormente il quadro clinico. Il decorso della pandemia ha mostrato come ci sia uno spettro di manifestazioni cardiache che include miocarditi, cardiomiopatia, infarto al miocardio e aritmie. [118]

L'interessamento cardiaco persiste anche in quello che viene definito "Long COVID" ovvero sequele cliniche che seguono alla fase acuta dell'infezione, con sintomi quali astenia, palpitazioni, dolore toracico, dispnea, *brain fog* e alterazioni del sistema nervoso autonomo, come la sindrome da tachiaritmie posturali (POTS: postural tachycardia syndrome).

Esistono fattori di rischio che predispongono a un coinvolgimento cardiaco: coagulopatie, età avanzata, immobilità, malattia severa, disfunzione multiorgano, shock, disordini metabolici, infiammazione sistemica e comorbidità tra cui patologie cardiovascolari preesistenti e patologie croniche. [119, 120]

Dal punto di vista fisiopatologico il coinvolgimento cardiaco sembra essere legato alla severità del quadro clinico più che a un danno diretto da parte del virus. Esistono infatti sia cause indirette tra cui ipossia e stress fisiologico cardiaco, che dirette, queste ultime spiegate dall'interazione da parte del virus con l'enzima ACE2, presente nei miocardiociti. [119, 121, 122, 123]

Il danno miocardico si associa a un incremento dei livelli di troponina, che assume una valenza prognostica nei pazienti con COVID-19. Shi e coll. in uno studio effettuato a Wuhan, sono stati i primi a riportare una maggior mortalità nei pazienti con livelli di troponina aumentata, trovando un rischio da tre a quattro volte superiore rispetto ai

pazienti con troponine nel range di normalità. [118]

L'infiammazione del miocardio può comportare anche alterazioni elettrocardiografiche tra cui anomalie che possono simulare una sindrome coronarica acuta. Tra le alterazioni riscontrate si hanno: depressione e elevazione del segmento ST, anomalie aspecifiche di ripolarizzazione, inversione dell'onda T e deviazioni del segmento PR. Alterazioni elettrocardiografiche nei pazienti con COVID-19 sono indicative di gravità della malattia e di outcomes peggiori. [119, 124, 125]

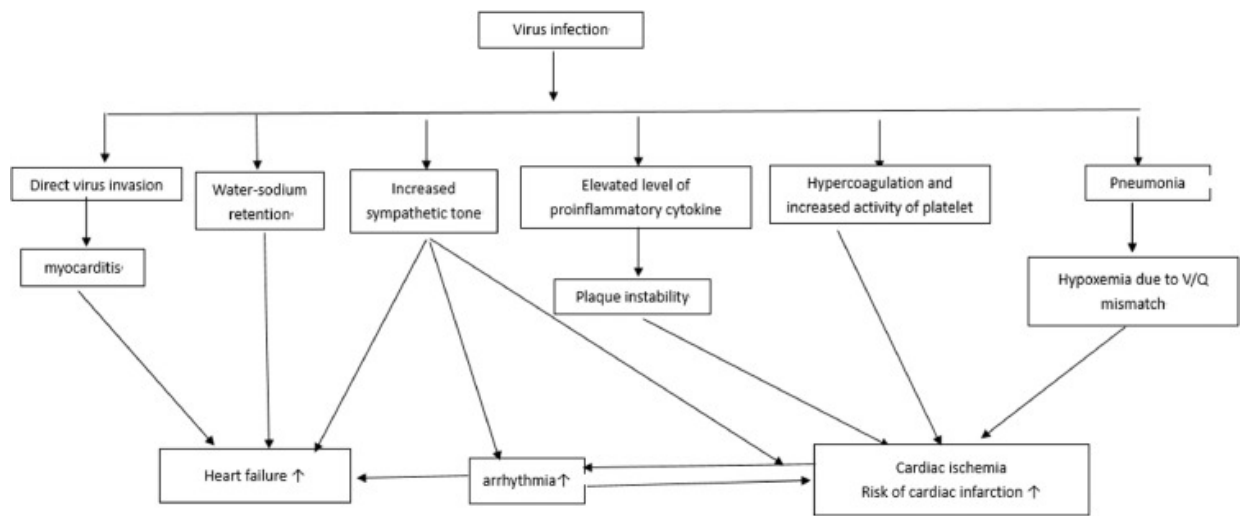


Figura 5 Possibili meccanismi di complicanze cardiache nei pazienti con COVID-19

L'instabilità di placca e l'ischemia cardiaca che ne consegue, dovuta all'effetto proinfiammatorio del virus, favorito dalla compresenza di una polmonite, rientra tra i meccanismi fisiopatologici alla base del danno cardiaco. [124, 126] La riduzione dell'apporto di ossigeno al miocardio e l'ischemia miocardica sono anche favorite da un aumento dell'attività di aggregazione piastrinica e dall'attivazione di fattori procoagulanti presenti nell'infezione da COVID-19. [119, 127, 128]

Lo scompenso cardiaco acuto rappresenta una complicanza frequente nei pazienti con COVID-19 ed è associato a un aumentato rischio di mortalità nel breve termine. [129] La presenza di uno scompenso cardiaco nuovo o preesistente in un contesto di infezione da COVID-19 può comportare una serie di variazioni che complicano la presentazione clinica, la gestione e la prognosi dei pazienti. Studi dimostrano [130, 131] che la presenza di scompenso cardiaco si ha nel 23-24% dei pazienti COVID-19 e si associa a una maggiore mortalità. [132]



Le aritmie sono un'altra complicanza *life-threatening* della malattia da COVID-19. Uno studio mostra la presenza di aritmie nel 17% dei pazienti ricoverati in degenza ordinaria e nel 44% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva.[132] Tachiaritmie e bradiaritmie sono entrambi presenti nel contesto di un'infezione da COVID-19. Secondo studi, la tachicardia sinusale è l'aritmia più comune[119]. In un'indagine di 1197 elettrofisiologi professionisti, la tachiaritmia maggiormente riscontrata è stata la fibrillazione atriale, seguita da extrasistoli ventricolari/tachicardia ventricolare non sostenuta, tachicardia parossistica sopraventricolare e arresto cardiaco secondario a fibrillazione ventricolare. Tra le bradiaritmie le più frequenti sono state bradicardia sinusale severa e blocco di branca completo. [132]

### 1.8.0 Eventi neurologici

Studi dimostrano come nella malattia da COVID-19 ci sia un neurotropismo e conseguenti sintomi e complicanze neurologiche. I sintomi neurologici più frequenti sono disfunzioni gustative e olfattive, mialgie, cefalea, confusione e delirio. Tra le complicanze ci sono alterazioni cerebrovascolari tra cui ictus e trombosi del seno venoso, crisi epilettiche, meningoencefaliti, sindrome di *Guillain-Barré* mieliti acute. [133]

Liotta e coll. in uno studio di 509 pazienti con COVID-19, ha evidenziato che l'82% dei pazienti mostrava complicanze neurologiche, che si manifestavano precocemente nel 42% dei casi e nel 63% dei pazienti ospedalizzati. Considerando l'età e la severità della malattia, i pazienti più giovani e con malattia severa mostravano più frequentemente sintomi neurologici, mentre pazienti anziani sviluppavano malattie neurologiche come encefalopatie. [134]

Uno studio retrospettivo condotto a Wuhan su 214 pazienti con COVID-19 ricoverati in tre ospedali ha studiato le manifestazioni neurologiche dei pazienti COVID-19. Di questi 88 presentavano malattia severa (in media più anziani e con almeno una delle seguenti comorbidità: diabete, malattie cardiovascolari, neoplasie, ipertensione) e 126 non severa. Lo studio ha dimostrato che pazienti con malattia severa sviluppano più frequentemente manifestazioni neurologiche, soprattutto ictus, alterazioni dello stato di coscienza e lesioni muscolari. [135]

La base fisiopatologica del coinvolgimento neurologico sembra essere correlata all'ACE2. Studi condotti su animali hanno dimostrato che il SARS-Cov2 può infettare l'endotelio cerebrovascolare e il parenchima cerebrale provocando apoptosi cellulare e necrosi. [136] Studi autoptici effettuati sull'uomo hanno rilevato l'acido nucleico del virus nel liquor cerebrospinale e nel tessuto cerebrale. [135]

Studi post-mortem dimostrano come il danno al sistema nervoso sia dovuto non solo a un meccanismo ematogeno tramite l'infezione delle cellule endoteliali o dei leucociti ma anche trans-neuronale, ovvero tramite nervi cranici nello specifico il tratto olfattivo con disseminazione retrograda al sistema nervoso centrale o risposta immuno-mediata con coinvolgimento neurologico secondario.

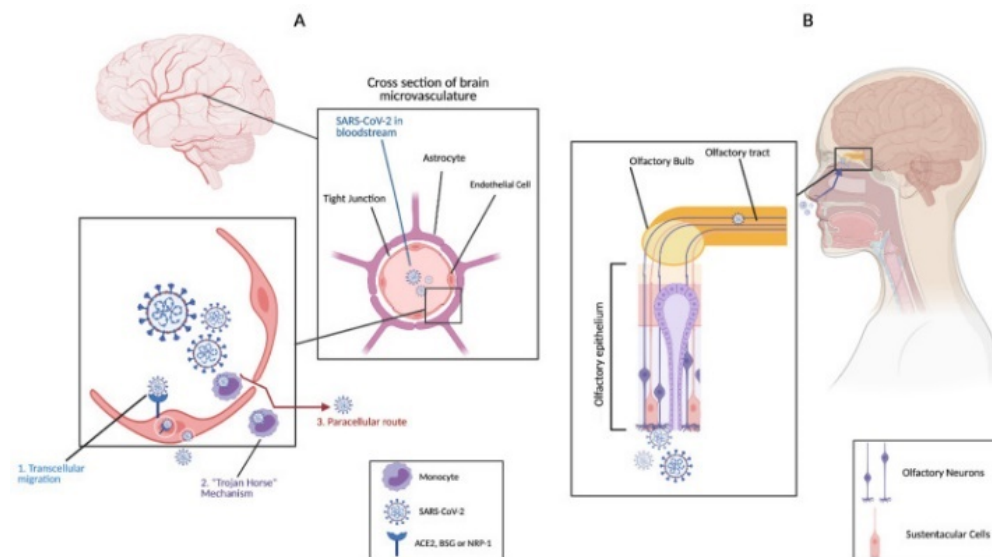


Figura 6 Meccanismi di danno neurologico

Il meccanismo ematogeno sembra essere responsabile della sintomatologia neurologica comune nei pazienti con COVID-19 quale ipogeusia, iposmia, cefalea, capogiri e vertigini. La disseminazione tramite nervi cranici è invece responsabile di gravi manifestazioni sia in acuto che successivamente alla malattia. Queste gravi complicanze comprendono sindrome di *Guillain-Barré*, mieliti, encefaliti (condizioni di alterazione del sistema immunitario) e stati di ipercoagulabilità e eventi cerebrovascolari acuti (condizioni legate a uno stato pro-infiammatorio). [136]

L'associazione tra COVID-19 e *Guillain-Barré* è stata oggetto di numerosi studi e non è ancora del tutto chiara. Rimane tuttavia molto probabile, essendo già stata descritta tra le

complicanze di altri betacoronavirus. [136, 137, 138]

La patogenesi della sindrome di *Guillain-Barré* è legata a una alterata risposta immunitaria contro cellule neuronali in soggetti con fattori predisponenti quali infezioni batteriche o virali. I microrganismi più coinvolti sono il *Campylobacter jejuni*, Epstein-Barr virus, Citomegalovirus, *Haemophilus influenzae*, influenza A virus e *Mycoplasma pneumoniae*. [139]

Uno dei primi casi al mondo di sindrome di *Guillain-Barré* è stato descritto a Ravenna, in una donna di 70 anni con pregressa infezione da COVID-19 paucisintomatico poi clinicamente risolto.

In uno studio di 73 pazienti COVID-19 positivi prevalentemente sintomatici, la maggior parte di questi ha sviluppato sintomi tipici della sindrome di *Guillain-Barré* dopo l'infezione. La dissociazione albumino-citologica tipica, ma non patognomonica, della sindrome era presente nel 71% dei pazienti. Una prognosi peggiore si è riscontrata nei pazienti anziani. [139]

Un altro studio condotto da tre ospedali del nord Italia ha esaminato cinque pazienti con COVID-19 e sindrome di *Guillain-Barré*. Quattro di questi pazienti presentavano tampone nasofaringeo positivo all'esordio della manifestazione neurologica, uno aveva tampone e lavaggio broncoalveolare negativi, ma successivo test sierologico positivo. [140]

Sono stati descritti molti casi di *Guillain Barré* in pazienti con COVID-19 ma ancora oggi non è del tutto chiara la forza dell'associazione e le caratteristiche della GBS in questo contesto. [141]

### 1.9.0 Tromboembolismo venoso e vaccinazione

I vaccini contro COVID-19 sono stati disponibili in Europa solo 9 mesi dopo il primo caso di SARS-CoV2. Considerata l'emergenza sanitaria, l'EMA ha accelerato la procedura per la valutazione e il rilascio del vaccino contro COVID-19 garantendo allo stesso tempo un continuo e rigoroso monitoraggio tramite farmacovigilanza. Mentre la maggior parte dei vaccini non ha mostrato particolari complicanze, dopo la

somministrazione di AstraZeneca (ChAdOx1 nCov19), vaccino a vettore virale, si sono verificati rari casi di trombosi in siti inusuali, soprattutto cerebrali, associati a una trombocitopenia. Tale condizione viene definita *Vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia* (VITT).

Uno studio di coorte prospettico pubblicato sul *New England Journal of Medicine* ha coinvolto pazienti con sospetto di VITT che si sono presentati negli ospedali del Regno Unito tra il 22 Marzo e il 6 giugno 2021. Di 249 pazienti valutati, sono stati identificati 170 casi definiti e 50 probabili di VITT. Tutti i pazienti avevano ricevuto la prima dose di vaccino AstraZeneca. Il range di età era tra 18 e 79 anni. La mortalità è stata del 22%. La probabilità di morte aumentava di un fattore pari a 2.7 nei pazienti con trombosi del seno venoso cerebrale, di un fattore 1.2 per ogni incremento di 10000 unità di fibrinogeno equivalenti rispetto ai livelli di D-dimero di base, di un fattore 1.7 per ogni riduzione del 50% del livello iniziale di piastrine, di un fattore 1.7 per ogni riduzione del 50% del livello di fibrinogeno iniziale. Un'analisi multivariata ha evidenziato che la conta iniziale di piastrine e la presenza di emorragia intracranica sono indipendentemente associati alla mortalità.

È stato concluso che l'alta mortalità associata a VITT è maggiore in pazienti con una bassa conta piastrinica e emorragia intracranica. Il trattamento rimane ancora incerto, ma l'identificazione di markers prognostici può aiutare nel management di questa condizione. [142]

## 2.0.0 Scopo della tesi

La malattia da COVID-19 è associata ad un aumentato rischio di tromboembolismo venoso[143, 144], che si esprime con eterogenee manifestazioni fenotipiche: trombosi venosa profonda isolata, embolia polmonare isolata/trombosi polmonare, embolia polmonare combinata a trombosi venosa profonda [145] e la prevalenza appare poco indagata. Eppure ci sono evidenze che l'embolia polmonare si associa a peggior prognosi nei pazienti affetti da COVID-19 e che la terapia anticoagulante può migliorare la sopravvivenza nelle forme gravi di COVID-19 [146, 147]. In una revisione sistematica di 17 studi, 2882 pazienti, OR per morte dei pazienti COVID 19 e VTE versus quelli senza VTE fu 2,1 (IC 95%: 1,2-3,6)[148]. Per contro altri autori in una coorte di 413 di cui 102 ebbero la diagnosi di PE, non hanno riscontrato differenza di mortalità tra pazienti COVID-19 con e senza PE (14% [13 of 102]; 95% CI: 8, 22] vs 13% [40 of 311]; 95% CI: 9, 17;  $P = .98$ ) [149]

Varie revisioni sistematiche e metanalisi hanno valutato l'incidenza dell'embolia polmonare in pazienti con COVID-19 [149, 150, 151], con incidenza globale del 16,5%, ma significativamente più alta nei pazienti ricoverati in ICU rispetto ai non ICU (10,5% vs 24,7%). Gli studi che hanno preso in esame pazienti giunti al Dipartimento di Emergenza la incidenza è decisamente inferiore. In una coorte di 106 pazienti, 15 (14,2% (95%CI 7.5-20.8) ebbero la diagnosi di EP [152]. In una metanalisi che ha incluso 14 studi per un totale di 1182 pazienti, l'incidenza fu di 11,1% (95% CI 7,7% to 15,7%) e una particolarità emersa in questa analisi fu che la maggior parte dei pazienti avevano ricevuto anticoagulanti come profilassi [153].

Una recente ampia revisione sistematica che ha incluso trentasei studi per un totale di 10367 pazienti COVID-19 ha riportato incidenza cumulativa di embolia polmonare di 21% (IC95%: 18-24%) e ha confermato la differenza statisticamente significativa di incidenza tra pazienti ricoverati in ICU e non ricoverati in ICU 26% (95%CI: 22–31%;  $P < 0.001$ ) e 17% (95%CI: 14–20%;  $P < 0.001$ ), rispettivamente; anche questo studio confermava che in molti casi l'embolia polmonare si era sviluppata nonostante la profilassi ed evidenziava il ruolo prognostico sfavorevole nel predire la necessità di ricovero in ICU.[154]

Pertanto possiamo concludere che l'embolia polmonare è un evento frequente nei pazienti COVID-19 e che questa ha un ruolo importante nel contribuire ad una cattiva prognosi. Vari studi hanno posto in evidenza i limiti dei vari CPR utilizzati nella strategia diagnostica dell'embolia polmonare acuta, ma il possesso di similari strumenti affidabili al DE costituirebbe un valore aggiuntivo nella gestione dei pazienti COVID-19.

Una breve rassegna degli studi condotti comprende:

Kirsch e coll hanno valutato l'utilità dello score Wells in un'analisi retrospettiva su 64 pazienti COVID ricoverati, dei quali 12 avevano sviluppato PE; uno score  $>4$  fu associato in modo significativo al riscontro di PE, ma la AUC-ROC fu di 0,54. [155]

Un altro studio ha svelato non correlazione tra score Geneva e PE in una coorte di 43 pazienti COVID19 ospedalizzati. [156]

In una coorte di 214 pazienti gli autori non riscontrarono associazione significativa tra lo score Wells e la probabilità di avere embolia polmonare.

Monfardini e coll in uno studio su 34 pazienti con score Wells  $\geq 4$ , 76% ebbe la diagnosi di PE, ma la metodologia di studio non consente di estrapolare la reale performance clinica dello score. [157]

Kasmpouri e coll in uno studio retrospettivo che ha incluso 443 pazienti ha evidenziato una molto bassa probabilità di EP nei pazienti con score Wells  $\leq 2$  e D-Dimeri  $\leq 1000$  ng/ml, mentre Wells score  $>2$  e D-Dimero  $\geq 3000$  ng/ml è fortemente predittivo di TEV. [158]

Zotzmen e coll sempre in un'analisi retrospettiva, associano Wells  $>2$  e ecografia polmonare LUS con una ROC-AUC di 0,94 [159], studio peraltro discretamente complesso e di difficile riproducibilità, tenendo conto anche del limite della soggettività insito nella ecografia toracica soprattutto per quanto riguarda la sindrome interstiziale [160] ed inoltre lo studio è stato condotto in pazienti ricoverati in ICU.

Egualemente Fang e coll [161] in uno studio su 93 pazienti dei quali 41 positivi per EP e Polo Friz [162] su una casistica di 41 pazienti non critici di cui 8 con EP confermarono la non utilità clinica dello score Wells.

Baccellieri e coll [163] utilizzando Padua Prediction Score (PPS) uno score nato per stimare il rischio trombotico in pazienti ricoverati non chirurgici [164], e con un cut off  $\geq 4$  hanno dimostrato una significativa associazione con tromboembolismo, in pazienti COVID-19, nonostante la profilassi; questi risultati sono stati confermati da altri autori. [165]

Scardapane e coll. in una coorte di 43 pazienti dei quali il 35% aveva PE a CTPA, avrebbe evidenziato una discreta utilità del Revised Geneva Score con AUC-ROC 0,727. [156]

Possiamo pertanto concludere che i classici score da anni validati per il management della embolia polmonare acuta (Wells e Geneva) non hanno dimostrato una affidabile utilità clinica nei pazienti affetti da COVID19. Dobbiamo però dire che si tratta per lo più di piccoli studi spesso condotti su casistiche selezionate e su coorti con alta prevalenza di embolia polmonare.

Di interesse è invece uno score specifico elaborato da Garcia-Ortega e coll [82] che ha cambiato completamente il paradigma: CHOD score. Lo score si avvale di PCR [C], Frequenza cardiaca [H], Saturazione di ossigeno [O], D-Dimero [D] e con  $\geq 2$  punti la probabilità di EP è 4,5%, 3-5 punti probabilità di EP 36,8%; 6-7 punti Probabilità EP 100%.

Dobbiamo constatare che le C-PTP fino ad oggi elaborate, sono state elaborate per un contesto ad embolia polmonare bassa prevalenza quale è il setting del Dipartimento di Emergenza e che pertanto è ovvio che non sono validi in un contesto in cui la prevalenza è alta, essendo la probabilità pre-test una funzione della prevalenza.

In questo studio ci poniamo come obiettivo primario di verificare l'utilità clinica degli score classici di Wells e Revised Geneva in pazienti COVID-19 con sospetto di PE osservati al Dipartimento di Emergenza, ci proponiamo inoltre di verificare la validità dello score CHOD nella nostra coorte.

Ci poniamo inoltre come obiettivo secondario di verificare la rilevanza prognostica dell'embolia polmonare nella fase intraospedaliera, ancora controversa in letteratura.

### 3.0.0. Casistica e Metodi

Studio retrospettivo di coorte condotto presso il Dipartimento di Emergenza dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali riuniti di Ancona.

#### 3.1.0 Criteri di arruolamento.

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti di età  $\geq$  a 18 anni, giunti al Pronto Soccorso lamentando sintomi respiratori per i quali il tampone naso-faringeo per SARS-CoV2 era risultato positivo e che erano stati sottoposti a TC del torace con mezzo di contrasto e/o ad angio-TC polmonare (CTPA) dal 01 Marzo 2020 al 31 Dicembre 2021.

Sono stati esclusi gli assistiti che avevano ricevuto più di 1 dose di vaccino per SARS-CoV2.

#### 3.2.0 Procedura

Nel periodo tutti i pazienti con sintomi respiratori sono stati sottoposti a screening per SARS-CoV2 all'arrivo al triage mediante tampone antigenico Coronavirus Ag Rapid Test (Zhjiang Orient Biotech Co) e la diagnosi di COVID-19 è stata sempre confermata con la ricerca di RNA virale mediante test in real time polymerase chain reaction (PCR-RT) su tampone naso-faringeo. Questo tampone è stato ripetuto anche nei pazienti che dichiaravano positività già nota. Sono stati esclusi i pazienti che avevano effettuato più di 1 dose di vaccino per Sars-Cov2.

Tutti i pazienti all'arrivo sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso per esami di laboratorio previsti da protocollo COVID che comprendeva emocromo, glicemia, creatinina, sodio, potassio, ast, alt, bilirubina, PCR, procalcitonina, D-Dimeri, e ad emogasanalisi arteriosa con determinazione di pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, bicarbonati, eccesso di basi, Saturazione dell'emoglobina, secondo la usuale pratica clinica locale.

La TC è stata eseguita sulla scorta del giudizio clinico, non necessariamente guidato dal sospetto di Embolia polmonare, secondo il protocollo della radiologia di riferimento.

La diagnosi di EP è stata sempre confermata con TCPA e nella definizione dell'entità della EP è stata valorizzata la localizzazione più prossimale e abbiamo classificato i reperti in centrale (se localizzazione prossimale lobare o del ramo principale), segmentaria se la localizzazione più prossimale era a livello dei rami segmentari e sub-segmentaria se la localizzazione più prossimale non raggiungeva i rami segmentari.



Sulla TC è stato anche valutato il coinvolgimento polmonare da COVID-19 con il metodo visuale proposto da Li e coll che consiste nella stima della percentuale di interessamento di ognuno dei 5 lobi con uno score da 0 a 5: 0 (0%), 1 (1-25%), 2 (26-50%), 3 (51-75%), or 4 (76-100%), la successiva somma dei risultati che esprime il coinvolgimento globale con un indice denominato Total Severity Score (TSS) [166]; abbiamo successivamente per praticità convertito l'indice come segue:

0	Normale
0	Normale
1-6	Interessato <25%
7-12	Interessato 25-50%
13-19	Interessato 50-75%
>19	Interessato >75%

*Tabella 4 Coinvolgimento polmonare da COVID-19 con metodo proposto da Li e coll[166]*

Tutti i pazienti sono stati trattati per l'infezione SARS-CoV2 secondo protocolli in uso nelle unità operative nel periodo e tutti hanno ricevuto fin dall'ingresso enoxaparina a dosi di profilassi, convertita in dose terapeutica o in eparina sodica non frazionata aggiustata per aPTT, allorchè veniva posta la diagnosi di embolia polmonare. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up almeno per la durata della ospedalizzazione e ai fini della sopravvivenza è stato definito come end-point l'ultimo controllo o il decesso.

Tutti i pazienti sono stati trattati in un unico centro.

Per tutti i pazienti dei quali si disponevano dati sufficienti, sono stati calcolati successivamente:

- Probabilità clinica pre-test(C-PTP) con score Wells originale [167]
- Probabilità clinica pre test con score Wells semplificato [168]
- Probabilità clinica pre-test con score Geneve revisionato [169]
- Probabilità clinica pre-test con score CHOD [82]

I dati sono stati estratti in maniera semi-automatica dal gestionale di pronto soccorso ed elaborati in forma anonimizzata.

Per indagare se vi fosse stata una variazione dell'incidenza dell'embolia polmonare nel tempo, abbiamo così raggruppato i periodi: Primo Marzo-Settembre 2020; Secondo Ottobre-Dicembre 2020; Terzo Gennaio-Maggio 2021; Quarto Giugno-Dicembre 2021.

### 3.3.0 Metodi Statistici

Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per valutare la distribuzione delle variabili continue. La descrizione dei dati è stata effettuata con media e deviazione standard se distribuiti normalmente, o con mediana e intervallo interquartile (IQR) o l'intervallo di confidenza della mediana, se distribuzione non normale. Le variabili categorizzate sono state riassunte come percentuali; il confronto tra popolazioni di dati è stato fatto con T di Student se dati distribuiti normalmente o test Mann-Whitney U se distribuzione asimmetrica. Il confronto tra dati ordinali o discreti per categorizzazione è stato effettuato con test Chi quadro e la significatività statistica è stata valutata mediante test esatto di Fisher (tabelle 2x2) o test di Pearson's Chi-Square (tabelle NxN) quando appropriati.

Le curve ROC sono state elaborate quando appropriato e l'area sotto la curva è stata stimata con metodo "empirico (non parametrico)" in quanto non certi della distribuzione normale dei dati in esame, il confronto tra le curve è stato effettuato valutando gli intervalli di confidenza al 95% delle aree sottese. Il metodo AUC-ROC è stato utilizzato per determinare il valore diagnostico delle variabili quantitative selezionate. Il valore di Cut-Off quando stimato mediante curve ROC è stato determinato assumendo il miglior valore di Yunden Index (valore più alto) e/o di Distanza dall'angolo (valore più basso) in funzione della migliore performance clinica.

Gli intervalli di confidenza al 95% sono stati stimati mediante "Binary Diagnostic Tests, Single Sample". Gli intervalli di confidenza delle proporzioni sono stati calcolati con metodo binomiale al 95% di probabilità.

L'analisi degli eventi nel tempo è stata effettuata mediante le curve di Kaplan Meyer per la elaborazione delle quali il tempo di inizio è stato considerato il momento del primo arrivo in pronto soccorso e il tempo finale il tempo in cui si è verificato l'evento in analisi o l'ultima osservazione rilevata. Il confronto statistico tra curve è stato valutato con Log Rank test. Per tutte le inferenze il livello di significatività statistica è stato impostato ad una probabilità  $<0,05$ . L'elaborazione statistica è stata effettuata con package NCSS 10.0.12 Professional Statistical Software (v2.0.2 del 22/05/2020). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA.[170]

## 4.0.0 Risultati

### 4.1.0 Caratteristiche generali

Abbiamo arruolato nello studio 736 pazienti di età mediana 66 anni (IQR 55-74 anni), le femmine 281 (38,18%) età mediana 68 anni, i maschi 455 (61,82%) età mediana 65,5 anni. La diagnosi di embolia polmonare acuta (EP) fu posta in 99 pazienti pari a 13,45% (IC95%: 11,06-16,13%). Il comportamento dei principali parametri nei due gruppi è riportato in tabella 1, Tabella 2, Tabella 3

Fattore	EP Si	EP No	P
Età mediana(IC 95%)	72 (68-74)	65 (64-66)	<0,0001
Sesso M/F	65/34	390/247	Ns

Tabella 5 Età mediana e sesso nei pazienti in esame con EP e senza EP

Variable	Status	Sintomo no N (%)	Sintomo si N (%)	Prob
Dispnea (C15)	EPno	193 (30,30%)	444 (69,70%)	<0,03
	EPsi	19 (19,19%)	80 (80,81%)	
Dolore toracico (C17)	EPno	598 (93,88%)	39 (6,12%)	ns
	EPsi	94 (94,95%)	5 (5,05%)	
Tosse (C19)	EPno	432 (67,82%)	205 (32,18%)	ns
	EPsi	74 (74,75%)	25 (25,25%)	
Edema dolore arto inferiore (C25)	EPno	629 (98,59%)	9 (1,41%)	ns
	EPsi	98 (98,99%)	1 (1,01%)	
Emottisi (C21)	EPno	625 (98,12)	12 (1,63%)	ns
	EPsi	99 (100,00%)	0 (0,00%)	
Sincope (C24)	EPno	602 (94,51%)	35 (5,49%)	ns
	EPsi	95 (95,96%)	4 (4,04%)	
Neoplasia attiva (C18)	EPno	613 (96,23%)	24 (3,77%)	<0,004
	EPsi	88 (88,89%)	11 (11,11%)	
4 sintomi guida variamente combinati (C26)*	EPno	144 (22,61%)	493 (77,39%)	0,07
	EPsi	14(14,14%)	85 (85,86%)	

Tabella 6 Parametri clinici nei pazienti in esame con EP e senza EP

\*dispnea+dolore toracico+sincope+emoftoe

Dalle tabelle si evince che i pazienti con embolia polmonare erano significativamente più anziani, hanno lamentato più frequentemente dispnea, più frequentemente erano affetti da neoplasia attiva (con differenza statistica nettamente significativa).

Il confronto tra i parametri clinici emodinamici nei due gruppi viene riportato in tabella(Tabella 7).

Fattore	EP Si		EP No		P
	Numero	Valore (IC95%)	Numero	Valore (IC 95%)	
PAS mmHg	97	130 (125-135)	601	125 (123-129)	<0,03
PAD mmHg	97	75 (70-80)	631	70 (70-74)	ns
Frequenza cardiaca bpm	99	84 (80-86)	731	76,5 (75-78)	<0,003
Sat O2 Hb %	99	95 (94-96)	634	96 (96-96)	<0,01
Shock Index	97	0,64 (0,60-0,66)	601	0,61 (0,60-0,62)	ns

Tabella 7 Parametri clinici emodinamici nei pazienti in studio con EP e senza EP

Dalla tabella si desume che la PAS è risultata tendenzialmente più alta nei pazienti con EP, così come frequenza cardiaca, invece la Saturazione di ossigeno dell'emoglobina rilevata con il pulsossimetro è risultata significativamente più bassa ma per l'ampia sovrapposizione dei valori la loro utilità clinica discriminante è nulla; nessuna differenza dei valori di Shock Index.

I principali parametri di laboratorio sono riportati in tabella (Tabella 8).

Fattore	EP Si		EP No		P
	Numero	Valore (IC95%)	Numero	Valore (IC 95%)	
Leucociti / l	90	7870 (7240-8970)	601	7680 (7210-8120)	ns
Creatinina mg/dl	97	0,96 (0,91-1,04)	631	0,94 (0,91-0,96)	0,1
Sodio mEq/l	90	141,11 (134,93-147,28)	599	138,10 (137,78-138,41)	ns
Potassio mEq/l	89	4,11 (4,10-4,34)	595	4,45 (4,13-4,76)	ns
pH	89	7,46 (7,45-7,47)	577	7,47 (7,46-7,47)	ns
pO2 mmHg	89	62 (58-65)	577	65 (63-66)	0,07
pCO2 mmHg	89	34 (32-34)	577	34 (33-34)	ns
LDH U/l	76	404,5 (372-441)	501	328 (312-340)	0,00002
CPK U/l	89	123 (91-165)	600	114 (107-126)	ns
PCR mg/dl	96	9,4 (6,9-12)	616	6,2 (5,5-7)	0,00007
Bilirubina tot mg/dl	91	=,6 (0,5-0,6)	611	0,6 (0,5-0,6)	Ns
Albumina g/dl	89	3,2 (3,01-3,4)	617	3,3 (3,3-3,4)	0,006
BNP pg/ml	81	43 (31-63)	496	34 (29-40)	0,03
Lattati mmol/l	86	1,4 (1,3-1,6)	561	1,5 (1,5-1,6)	Ns
DDimero ng/ml	99	471 (376-665)	617	303 (279-333)	<0,00001

Tabella 8 Parametri di laboratorio nei pazienti in studio con EP e senza EP

Vari esami sono risultati statisticamente differenti tra i due gruppi (PEsi-PEno) ed in particolare DDimero, PCR, LDH, BNP risultati significativamente più alti, mentre Albumina e pO2 sono risultati significativamente più bassi nei pazienti con PE.

Tuttavia per nessuno di questi parametri la prevalenza è risultata così alta di assumere significato discriminante.

Alla ricerca di un parametro di laboratorio che avesse una accettabile utilità clinica per discriminare, anche sulla scorta dei dati della letteratura, abbiamo testato mediante AUC-ROC D-Dimeri, FC, PCR (Figura 7).

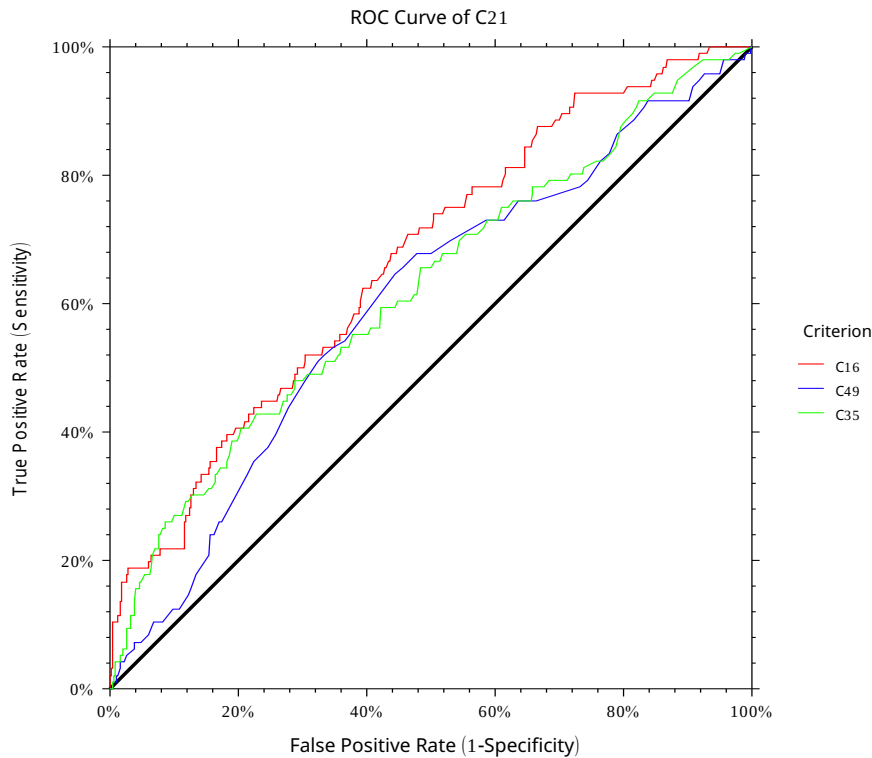


Figura 7 Curva ROC di D-dimeri, FC, PCR poste a confronto (dettagli nella Tabella 9)

Criterion	Count	AUC	Z-Value to Test	Upper 1-Sided	95% Confidence Limits		Cut-off
			AUC > 0,5	P-Value	Lower	Upper	
D-Dimero [C16]	715	0,6677	5,776	0,0000	0,6068	0,7208	≥ 345,00
FC [C49]	715	0,5934	2,985	0,0014	0,5286	0,6513	≥ 84,00
PCR [C35]	696	0,6215	3,754	0,0001	0,5540	0,6809	≥ 10,20

Tabella 9 D-dimero, FC, PCR con rispettivi valori AUC e cut-off discriminate dei pazienti in esame

D-Dimero, frequenza cardiaca e PCR sono risultati i parametri con un certo potere discriminante, con una certa miglior performance per il D-Dimero, ma l'area sotto la curva è troppo piccola per essere realmente utile. Da notare che il cut-off del D-Dimero

individuato mediante la curva ROC è nella nostra popolazione  $\geq 345$  ng/ml.

In tabella sono riportati i reperti alla TC del torace nelle due popolazioni in studio, dove vengono posti a confronto l'entità dell'interessamento polmonare da COVID-19 e l'entità dell'embolia polmonare.

<b>Interessamento Polmonare</b>	<b>EPCentrale</b>	<b>EPSegment</b>	<b>EPSubseg</b>	<b>Negativa</b>	<b>Total</b>
<b>Interessato &gt;75</b>	3	6	9	78	96
<b>Interessato 50-75</b>	6	17	9	131	163
<b>Interessato 25-50</b>	9	23	5	254	291
<b>Interessato &lt;25</b>	4	6	2	174	186
<b>Total</b>	22	52	25	637	736

Tabella 10 Interessamento polmonare alla TC nei pazienti in studio

Da notare che il 13,04% dei pazienti è giunto al pronto soccorso in condizioni molto gravi con massivo interessamento polmonare. Globalmente l'incidenza dell'embolia polmonare è stata del 13,42%; ma andando nei dettagli fu riscontrata nel 18,75% dei pazienti con interessamento superiore al 75%; nel 19,63% dei pazienti con interessamento del 50-75%, nel 12,71% di quanti avevano un interessamento polmonare del 25-50% e nel 6,52% di quanti avevano interessamento polmonare inferiore al 25%. Le forme periferiche sono risultate nettamente prevalenti rispetto alle centrali, infatti segmentarie e subsegmentarie motivavano il 77,77%.

Abbiamo anche esaminato la criticità e l'incidenza dell'embolia polmonare in funzione delle varie fasi della pandemia. Per i nostri fini abbiamo così raggruppato i periodi: Primo marzo-settembre 2020; Secondo ottobre-dicembre 2020; Terzo gennaio-maggio 2021; Quarto giugno-dicembre 2021:

	<b>EP no</b>	<b>EP si</b>	<b>Total</b>
<b>Primo Periodo</b>	33	7 (17,50%)	40
<b>Secondo Periodo</b>	131	24 (15,48%)	155
<b>Terzo Periodo</b>	409	65 (13,71%)	474
<b>Quarto Periodo</b>	64	3 (4,48%)	67
<b>Total</b>	637	99 (13,45%)	736

Tabella 11 Incidenza di EP nei quattro periodi esaminati

Da ricordare che nel quarto periodo era ormai ampiamente diffusa la vaccinazione anti COVID-19 e a giugno 2020 il 30% della popolazione aveva ricevuto 2 dosi di vaccino ed

in Italia si diffondeva la variante Delta. [171] Tuttavia ai fini di questo studio i pazienti che avevano ricevuto più di 1 dose di vaccino sono stati esclusi.

	Interessato<25	Interessato 25-50	Interessato 50-75	Interessato >75	Total
<b>Primo Periodo</b>	7	14	14	5	40
<b>Secondo Periodo</b>	33	66	36	20	155
<b>Terzo Periodo</b>	128	197	90	59	474
<b>Quarto Periodo</b>	18	14	23	12	67
<b>Total</b>	186	291	163	96	736

Tabella 12 Interessamento polmonare nei pazienti in studio nei quattro periodi considerati

	Interessato<25	Interessato 25-50	Interessato 50-75	Interessato >75	Total
<b>Primo Periodo</b>	17,50%	35,00%	35,00%	12,50%	100,00%
<b>Secondo Periodo</b>	21,29%	42,58%	23,23%	12,90%	100,00%
<b>Terzo Periodo</b>	27,00%	41,56%	18,99%	12,45%	100,00%
<b>Quarto Periodo</b>	26,87%	20,90%	34,33%	17,91%	100,00%
<b>Total</b>	25,27%	39,54%	22,15%	13,04%	100,00%

Tabella 13 Interessamento polmonare in percentuale dei pazienti in studio nei quattro periodi considerati

Quello che è particolarmente importante notare è che in quella che abbiamo definito 4° fase, che corrisponde al periodo in cui cominciavano a diffondersi vaccinazione e variante delta, abbiamo osservato una diminuzione della incidenza dell'embolia polmonare, mentre la quota di pazienti che giungono in Pronto Soccorso con polmone diffusamente compromesso ha mostrato tendenza all'incremento.

La classificazione dei pazienti con embolia polmonare secondo lo score sPESI è riportato in tabella (Tabella 14).

sPESI	Count	Cum Count	Percent
0	53	53	53,54%
1	27	80	27,27%
2	15	95	15,15%
3	2	97	2,02%
4	2	99	2,02%

Tabella 14 Classificazione dei pazienti con EP secondo sPESI score

E la classificazione in funzione della localizzazione è riportata in tabella (Tabella 15), dalla quale si evince che quasi lo 80% delle PE sono periferiche (segmentarie e subsegmentarie).

C57	Count	Count	Percent
-----	-------	-------	---------

EPCentrale	22	22	22,22%
EPSegment	52	74	52,53%
EPSubseg	25	99	25,25%

Tabella 15 Classificazione dell'EP in funzione della localizzazione

#### 4.2.0 Stima della probabilità clinica pre-test (C-PTP)

Mediante le AUC-ROC abbiamo posto a confronto i tre score in esame: Wells, rGeneva, CHOD.

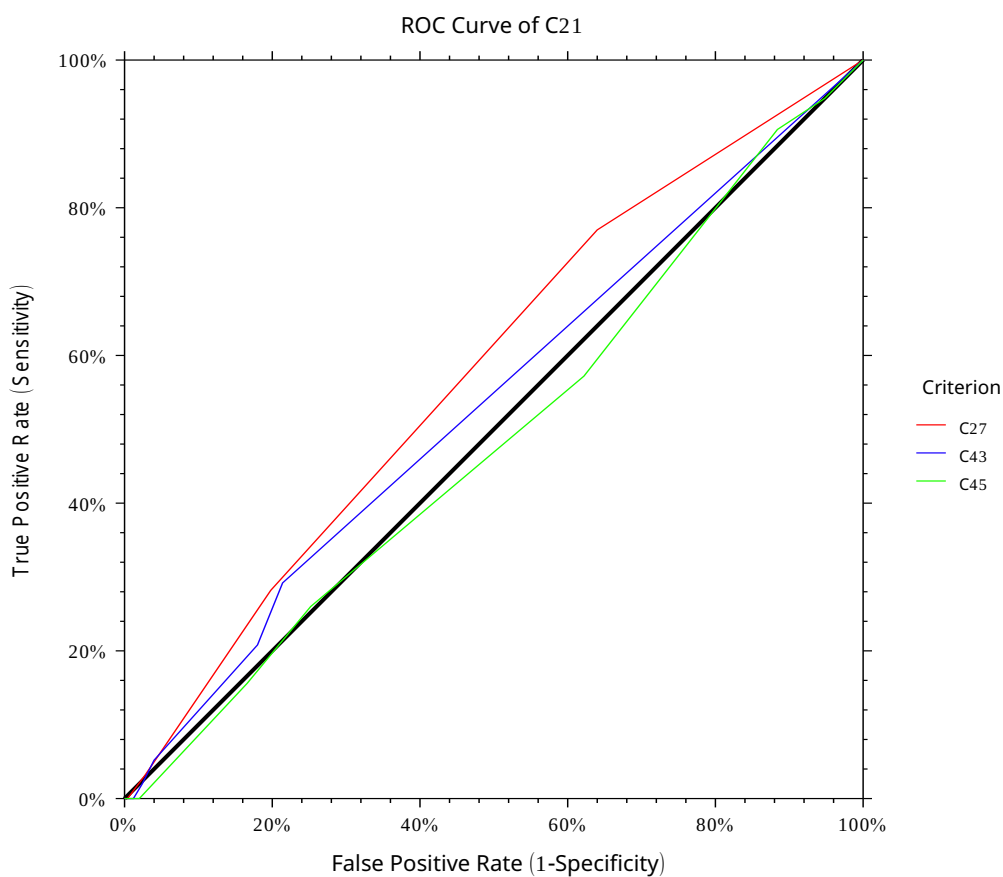


Figura 8 Curva ROC: Wells score, rGeneva score, CHOD score poste a confronto

Criterion	Count	AUC	Z-Value to Test AUC > 0,5	Upper 1-Sided P-Value	95% Confidence Limits	
					Lower	Upper
Wells (C27)	720	0,5786	2,768	0,0028	0,5203	0,6316
rGeneve (C43)	720	0,5348	1,421	0,0777	0,4851	0,5811
CHOD (C45)	720	0,4876	-0,407	0,6581	0,4257	0,5450

Tabella 16 Rappresentazione numerica della Figura 8



Le curve dimostrano una significativa miglior performance di Wells, la quasi significatività di rGeneve ma di nessuna utilità è risultato nella nostra coorte lo score CHOD.

Abbiamo valutato la correlazione tra la probabilità desunta dagli score e la diagnosi finale:

rGeneve

Number	PE no	PE si	Total
<b>Improbabile</b>	615	96	711
<b>Probabile</b>	18	3	21
<b>Total</b>	633	99	732

Tabella 17 Correlazione tra probabilità di EP desunta da rGeneve score e diagnosi finali

% of rows	PE no	PE si	Total
<b>Improbabile</b>	86,50%	13,50%	100,00%
<b>Probabile</b>	85,71%	14,29%	100,00%
<b>Total</b>	86,48%	13,52%	100,00%

Tabella 18 Correlazione tra probabilità di EP desunta dallo score rGeneve in percentuale e diagnosi finali

Wells

Number	PE no	PE si	Total
<b>WImprob</b>	498	70	568
<b>WProb</b>	135	29	164
<b>Total</b>	633	99	732

Tabella 19 Correlazione tra probabilità di EP desunta dallo Wells score e diagnosi finali

% of rows	PE no	PE si	Total
<b>WImprob</b>	87,68%	12,32%	100,00%
<b>WProb</b>	82,32%	17,68%	100,00%
<b>Total</b>	86,48%	13,52%	100,00%

Tabella 20 Correlazione tra probabilità di EP desunta dallo Wells score in percentuale e diagnosi finali

Poiché lo score di Wells per la stima della probabilità pre-test (c-PTP) ha mostrato la migliore performance abbiamo focalizzato su di esso l'attenzione.

#### 4.3.0 Algoritmi decisionali

##### 4.3.1 Wells e rGeneve

Applicando l' algoritmo classico con cut-off del D-Dimero a 500 ng/ml abbiamo:

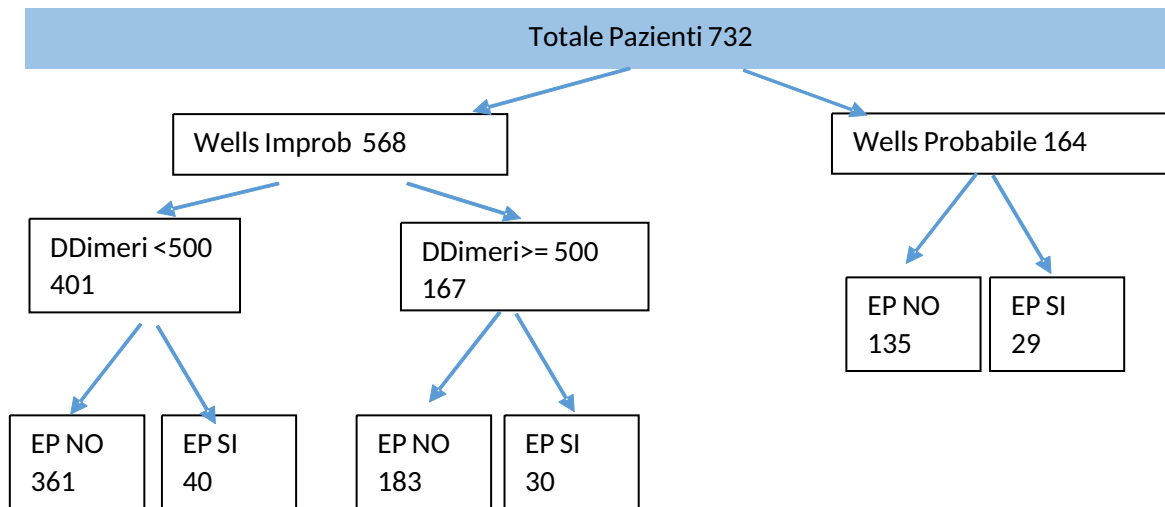


Figura 9 Algoritmo diagnostico Wells score e D-Dimero con cut-off del DDimero 500ng/ml

Applicando all' algoritmo il cut-off del D-dimero standard di 500 ng/ml il failure rate sarebbe stato 5,46% (IC95%: 3,93-7,36%) con un risparmio di 401 CTPA cioè 54,78% ( IC95%: 51,09-58,42%)

Con l' obiettivo di migliorare la sicurezza abbiamo applicato l' algoritmo con cut-off del D -Dimero stimato sulla nostra popolazione, pari a 365 ng/ml.

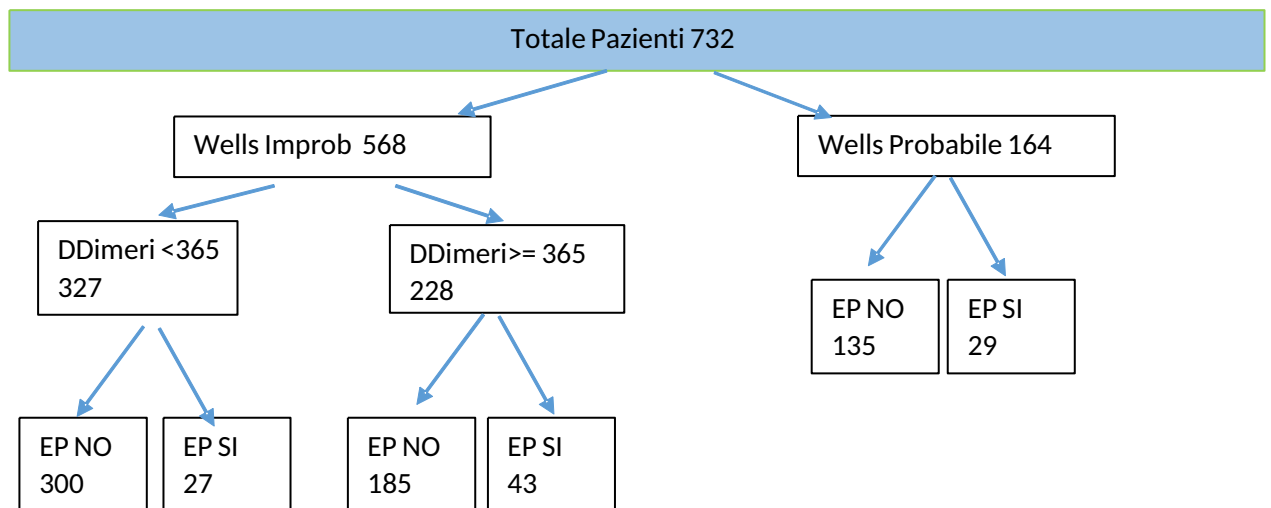


Figura 10 Algoritmo diagnostico con Wells score e D-dimero con cut-off del DDimero 365 ng/ml

Applicando all' algoritmo il cut-off del d-dimero ricavato dalla analisi dei nostri dati, il failure rate sarebbe stato 3,66% (IC95%: 2,43-5,29%) con un risparmio di 327 CTPA cioè 44,67% ( IC95%: 41,03-48,35%)

Abbiamo valutato anche l'utilità della introduzione nell'algoritmo dello score PERC.  
[172]

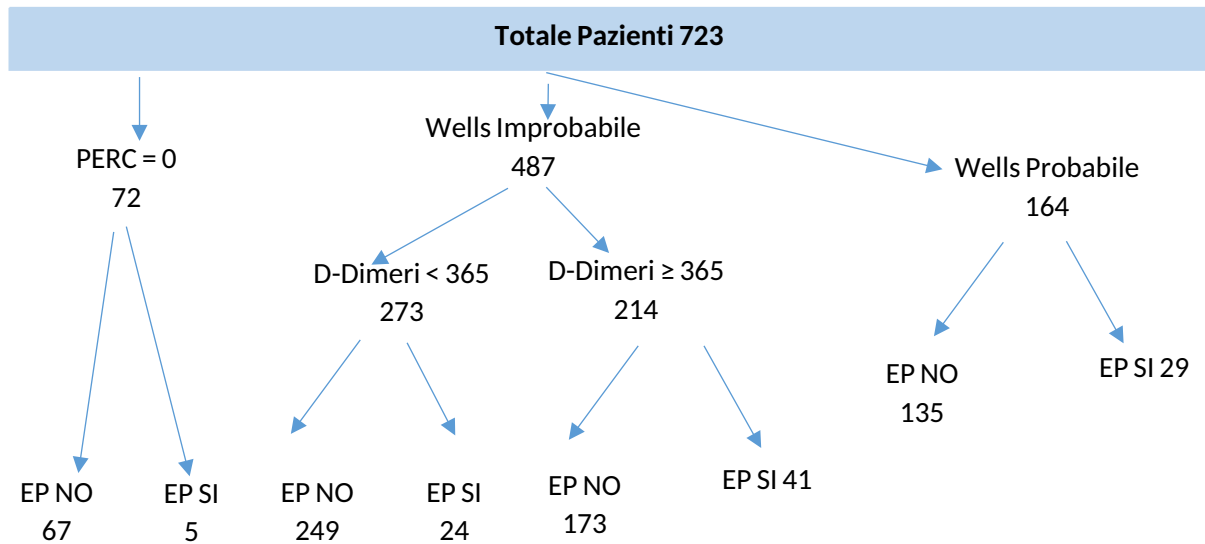


Figura 11 Algoritmo diagnostico con Wells, D-dimero e PERC rules (cut-off del DDimero 365 ng/ml)

Applicando all'algoritmo i criteri PERC e il cut-off del d-dimero ricavato dalla analisi dei nostri dati, il failure rate sarebbe stato 4,01% (IC95%: 2,70-5,70%) con un risparmio di 345 CTPA pari al 47,71% ( IC95%: 44,02-51,43%). Da evidenziare che tutti i pazienti PERC negativi si sono collocati nel gruppo Wells improbabile, per cui abbiamo modificato l'algoritmo applicando PERC a monte della stima di C-PTP.

#### 4.3.2 CHOD score

	PE no	PEsi	Total
<b>CHOD_alto</b>	13	0	13
<b>CHOD_basso</b>	237	41	278
<b>CHOD_moderato</b>	378	55	433
<b>Total</b>	628	96	724

Tabella 21 Correlazione tra probabilità di EP desunta dal CHOD score e diagnosi finali

	PE no	PE si	Total
<b>CHOD_alto</b>	100,00%	0,00%	100,00%
<b>CHOD_basso</b>	85,25%	14,75%	100,00%
<b>CHOD_moderato</b>	87,30%	12,70%	100,00%
<b>Total</b>	86,74%	13,26%	100,00%

Tabella 22: Correlazione tra probabilità di EP desunta dal CHOD score e diagnosi finali in percento

Così come è stato elaborato da Garcia-Ortega e coll nella nostra realtà il CHOD score non si è mostrato di nessuna capacità discriminante. Pertanto nel tentativo di recuperare questo C-PTP che in fin dei conti ci è parso avere del razionale, lo abbiamo modificato utilizzando per la stima della probabilità solo PCR, FC e SO<sub>2</sub>, abbassando il CUT-off a 2.(Improbabile <2; Probabile >=2) Abbiamo quindi introdotto questa nuova stima di C-PTP nell'algoritmo classico.

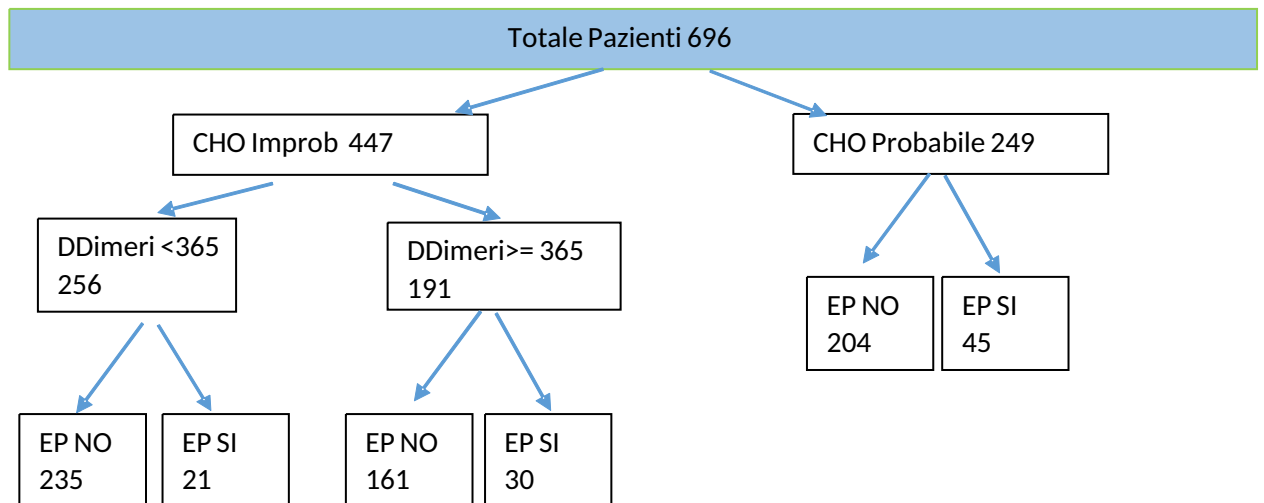


Figura 12 Algoritmo diagnostico con CHO score (COHD modificato)

Con C-PTP così modificato e applicando all'algoritmo il cut-off del d-dimero ricavato dalla analisi dei nostri dati, il failure rate sarebbe stato 3,01% (IC95%: 1,87-4,57%) con un risparmio di 256 CTPA cioè 36,78% ( IC95%: 33,18-40,48%)

Con l'obiettivo di migliorare la performance abbiamo voluto valutare se e quanto beneficio potesse apportare l'introduzione dei criteri PERC. Intanto il 23,94% dei PERC negativi cadevano nel gruppo CHO Probabile, ma solo 1 di questi pazienti ebbe la diagnosi di PE, pertanto ci è parso di poter applicare i criteri PERC a monte della C-PTP stimata con CHO

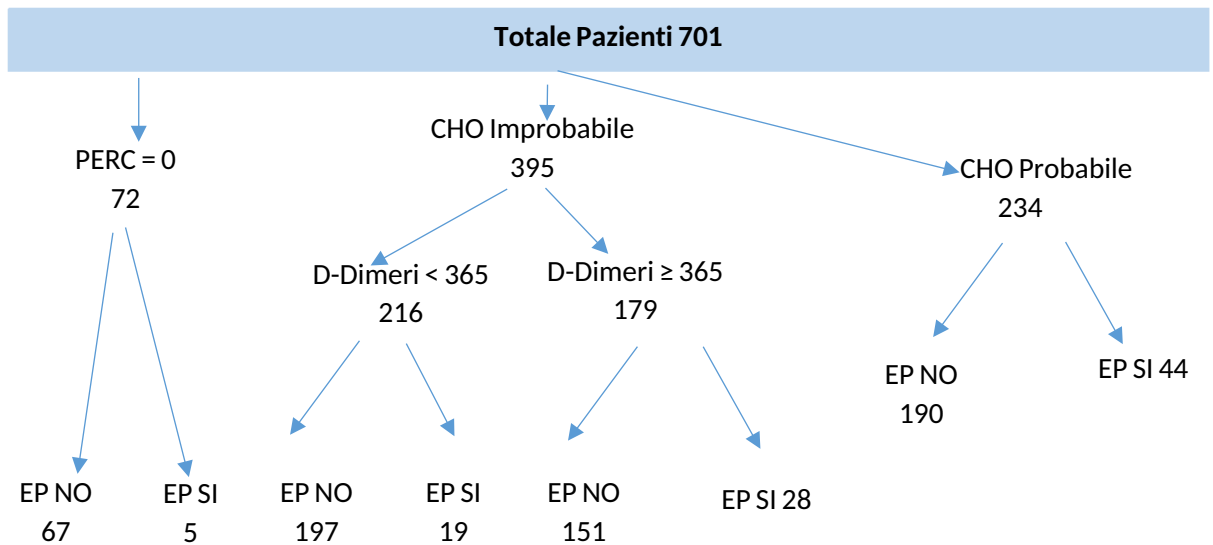


Figura 13 Algoritmo diagnostico con CHO score e criteri PERC

Con questo algoritmo pertanto il failure rate sarebbe stato 3,42% (IC95%: 2,20-5,05%) con un risparmio di 288 CTPA cioè 41,08% ( IC95%: 37,41-44,82%).

#### 4.3.3 PERC rules

E' interessante che i criteri PERC si siano dimostrati efficaci indipendentemente dal C-PTP score utilizzato e pertanto abbiamo ipotizzato di poterli applicare a monte della definizione della probabilità pre-test. In questo modo abbiamo ottenuto la performance, valutata in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo del test, come riportato in tabella (Tabella 22).

		IC95%:Limit e inferiore	IC 95% Limite superiore
<b>Sensibilità</b>	0,949	0,930	0,964
<b>Specificità</b>	0,894	0,869	0,915
<b>Prevalenz a</b>	0,135	0,112	0,163
<b>VPT+</b>	0,584	0,547	0,620
<b>VPT-</b>	0,991	0,981	0,996

Tabella 23 Sensibilità, Specificità, VP del PERC rule

Con un valore predittivo del test negativo realmente prossimo a 100%.

#### 4.4.0 Embolia polmonare e prognosi

Per quanto riguarda l'influenza dell'embolia polmonare sulla sopravvivenza, in un periodo di follow-up mediano di 42 giorni (IQR: 19-70,75) abbiamo evidenziato significativa maggior mortalità nei pazienti che avevano contemporaneamente PE, come evidenziato dalla curva Kaplan Meier:

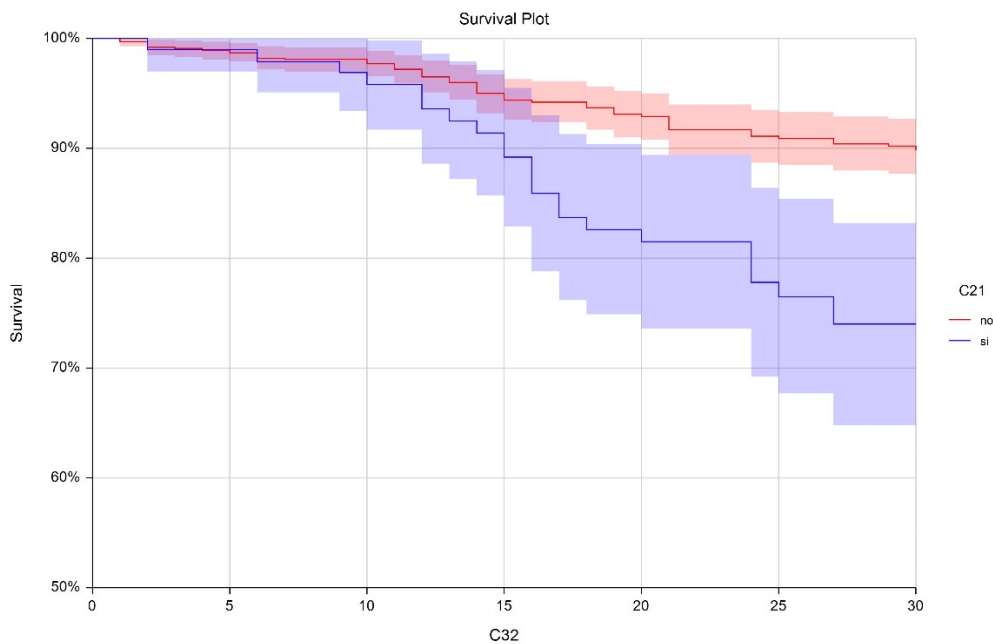


Figura 14 Curva Kaplan-Meier di sopravvivenza in pazienti con EP e senza EP a confronto

Group	Type	Rows	Count	Percent (%)	Minimum	Maximum
no	Failed	67	67	10,53%	1	93
	Censored	569	569	89,47%	1	488
	Total	636	636	86,53%*	1	488
si	Failed	28	28	28,28%	2	110
	Censored	71	71	71,72%	1	395
	Total	99	99	13,47%*	1	395
Combined	Failed	95	95	12,93%	1	110
	Censored	640	640	87,07%	1	488
	Total	735	735	100,00%	1	488

Logrank 23,224 0,0000

Tabella 24 Rappresentazione numerica della Figura 14

In sintesi la mortalità dei pazienti covid positivi con embolia polmonare a 30 giorni è stata del 28,28% vs il 10,53% di quanti covid positivi si ma senza PE (OR 2,81 –IC95%: 1,55-

5,12).

Per cercare di valutare l'interferenza dell'interessamento polmonare sulla sopravvivenza abbiamo studiato separatamente le tre situazioni di interessamento minimo (<25%); interessamento medio (25-50%) e interessamento importante (>50%). La valutazione preliminare non ci ha mostrato una differenza significativa di rischio tra interessamento medio e minimo (HR 1,38 (95%IC: 0,71-2,68)). Abbiamo pertanto operato un ulteriore raggruppamento distinguendo tra "Interessato <50%" e "Interessato >50%", ottenendo i seguenti risultati

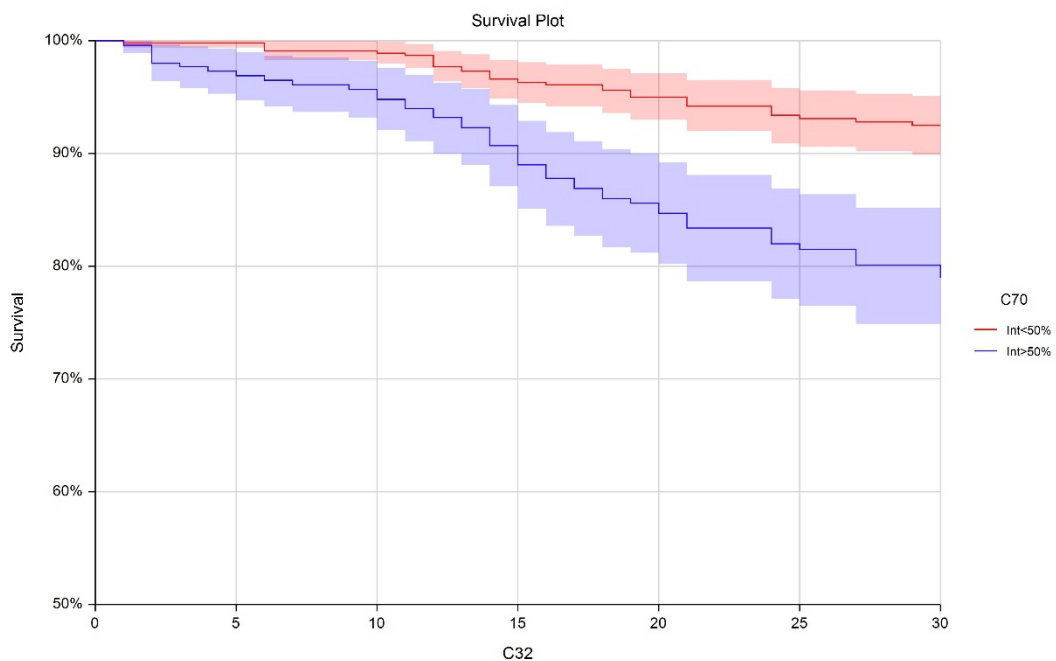


Figura 15 Curva Kaplan-Meier di sopravvivenza in funzione dell'interessamento polmonare da COVID19 <50% e >50%

Group	Type	Rows	Count	Percent (%)	Minimum	Maximum
Int<50%	Failed	37	37	7,76%	1	93
	Censored	440	440	92,24%	1	488
	Total	477	477	64,90%*	1	488
Int>50%	Failed	58	58	22,48%	1	110
	Censored	200	200	77,52%	1	439
	Total	258	258	35,10%*	1	439
Combined	Failed	95	95	12,93%	1	110
	Censored	640	640	87,07%	1	488
	Total	735	735	100,00%	1	488

Logrank 28,147 0,0000

Tabella 25 Rappresentazione numerica della Figura 15

Group Ratio	Cox-Mantel Hazard Ratio HR	Log Hazard Ratio Value	Log Hazard Ratio SE	Lower 95% C.L. for HR	Upper 95% C.L. for HR
Int>50%/Int<50%	2,89	1,0628	0,2149	1,90	4,41

Tabella 26: Hazard Ratio per interessamento polmonare da COVID19  $\geq 50\%$  rispetto a interessamento  $<50\%$

Abbiamo quindi valutato in ognuno di questi due gruppi come l'embolia polmonare influenzasse la sopravvivenza a breve termine.



#### 4.4.1 Gruppo con interessamento polmonare da COVID inferiore al 50%

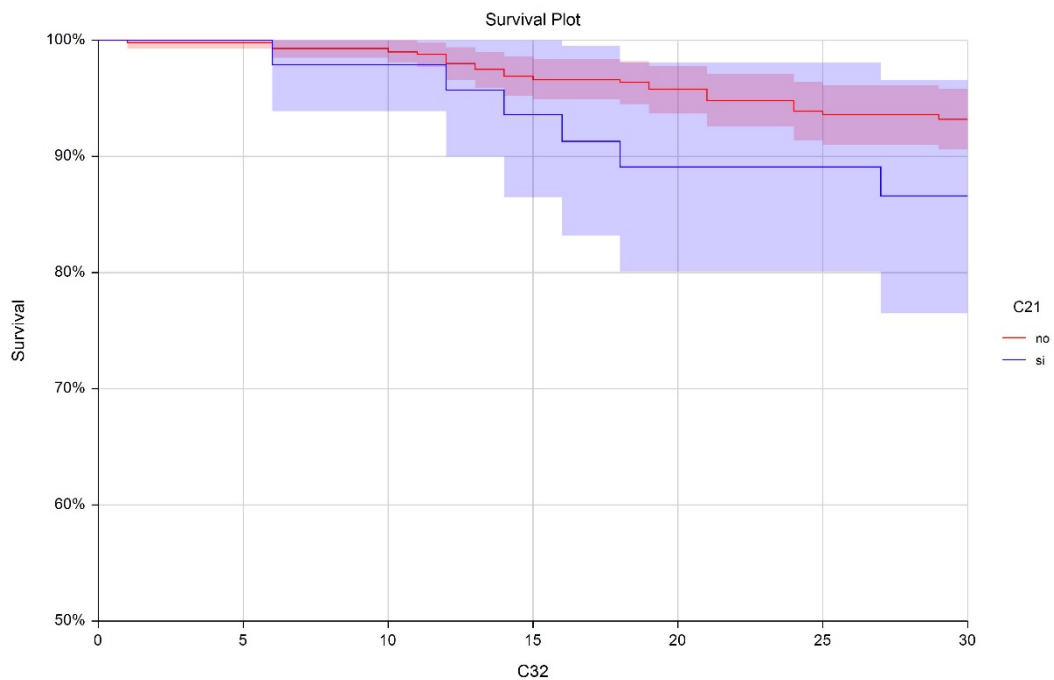


Figura 16 Curva Kaplan-Meier di sopravvivenza nei pazienti interessamento polmonare da COVID19 <50% in funzione della presenza/assenza di PE.

Group	Type	Rows	Count	Percent (%)	Minimum	Maximum
no	Failed	28	28	6,54%	1	93
	Censored	400	400	93,46%	1	488
	Total	428	428	89,73%*	1	488
si	Failed	9	9	18,37%	6	54
	Censored	40	40	81,63%	2	196
	Total	49	49	10,27%*	2	196
Combined	Failed	37	37	7,76%	1	93
	Censored	440	440	92,24%	1	488
	Total	477	477	100,00%	1	488

Logrank 7,237 0,0071

Tabella 27 Rappresentazione numerica della Figura 16

Group Ratio	Cox-Mantel Hazard Ratio HR	Log Hazard Ratio Value	Log Hazard Ratio SE	Lower 95% C.L. for HR	Upper 95% C.L. for HR
PEsi/PEno	2,69	0,9885	0,5322	0,95	7,63

Tabella 28: Hazard Ratio per PEsi vs PEno in pazienti con interessamento polmonare da COVID19 <50%

#### 4.4.2 Gruppo con interessamento polmonare da COVID $\geq 50\%$

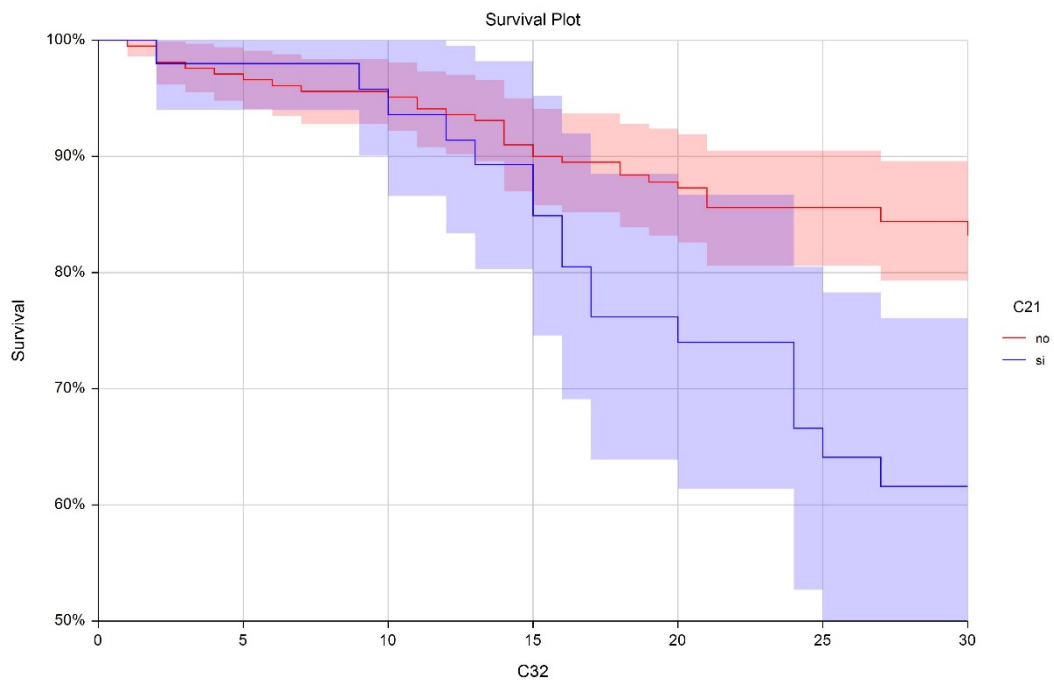


Figura 17 Curva Kaplan-Meier di sopravvivenza nei pazienti con interessamento polmonare da COVID19  $\geq 50\%$  in funzione della presenza/assenza di PE

Group	Type	Rows	Count	Percent (%)	Minimum	Maximum
no	Failed	39	39	18,75%	1	58
	Censored	169	169	81,25%	1	439
	Total	208	208	80,62%*	1	439
si	Failed	19	19	38,00%	2	110
	Censored	31	31	62,00%	1	395
	Total	50	50	19,38%*	1	395
Combined	Failed	58	58	22,48%	1	110
	Censored	200	200	77,52%	1	439
	Total	258	258	100,00%	1	439

Logrank 9,915 0,0016

Tabella 29 Rappresentazione numerica della Figura 17

	Cox-Mantel	Log	Log	Lower	Upper
	Hazard Ratio	Hazard Ratio	Hazard Ratio	95% C.L.	95% C.L.
Group Ratio	HR	Value	SE	for HR	for HR
PEsi/PEno	2,34	0,8504	0,3477	1,18	4,63

Tabella 30: Hazard Ratio per PEsi vs PEno in pazienti con interessamento polmonare da COVID19  $\geq 50\%$

In estrema sintesi e con una certa approssimazione possiamo dire che la contemporanea presenza di PE quasi triplica la mortalità a breve termine nei pazienti affetti da COVID-19, qualunque sia l'entità dell'interessamento polmonare. Infatti la mortalità a 30 giorni dei pazienti con embolia polmonare è stata 23,23% (IC95%: 15,33-32,79); mentre nel gruppo senza embolia polmonare è stata 8,94% (IC95%: 6,84-11,43).

## 5.0.0 Discussione

Nel paziente COVID-19 un'alta prevalenza di embolia polmonare è stata riportata nei ricoverati in ICU[173, 174], meno informazioni sono invece disponibili nei pazienti che giungono nei DE. Jevnikar e coll. in uno studio condotto in tutti i pazienti ricoverati per COVID-19 in 106 pazienti inclusi 15 ebbero la diagnosi di PE confermata pari a 14.2% (95%CI 7.5–20.8). [152]

Freud e coll in uno studio sistematico in 26 Dipartimenti di Emergenza ha preso in esame 3253 pazienti nei quali era stata eseguita CTPA, di questi 974 ebbero la diagnosi di COVID-19; embolia polmonare fu diagnosticata in 500 pazienti con una prevalenza globale di 15,37% con una assoluta uguale prevalenza nei pazienti COVID (148/974=15,19%) e non-COVID (352/2279=15,44%) [175]: sulla scorta di questi dati gli autori concludono che i pazienti COVID-19 non avevano aumentata probabilità di PE. Tuttavia la CTPA era stata eseguita in base al giudizio clinico e dallo studio si può desumere solo che il giudizio clinico era stato egualmente efficace su pazienti COVID e non COVID, ma non può essere utilizzato per fare inferenza di prevalenza su due popolazioni. E' peraltro noto che la prevalenza della PE nelle CTPA eseguite nel sospetto varia ed è approssimativamente 8% in Nord America e 23% in Europa [176], ma la prevalenza di PE in una popolazione non selezionata va dal 5,7% in pazienti con neoplasia [177] a 0, 12% in TC del torace eseguite senza specifico sospetto. [178]

Noi abbiamo condotto lo studio in pazienti in cui TC polmonare era stata eseguita sostanzialmente sistematicamente e non per sospetto clinico di embolia polmonare e pertanto riteniamo che 13,45% (IC95%: 11,06-16,13%) sia la reale prevalenza della PE in pazienti affetti da COVID-19 che giungono al ED con sintomi respiratori.

Nei pazienti COVID-19 si ritiene che ci siano due distinti meccanismi che indipendentemente e simultaneamente intervengono nella patogenesi della PE: la immobilità e l'immunotrombosi [179] e a questi si associano numerosi disordini emocoagulativi tutti sostanzialmente orientati nel senso dell'ipercoagulabilità. [180] Il primo meccanismo è il classico della stasi ematica, mentre il secondo è ascrivibile al danno endoteliale microvascolare polmonare associato a fattori proinfiammatori locali e sistemici che a loro volta attivano la cascata emocoagulativa. E' da notare infatti che PE in pazienti COVID19 più comunemente interessa i lobi polmonari basali in

corrispondenza di aree di “ground-glass” [181], più frequentemente interessa le arterie polmonari più periferiche quando comparate con PE in non-COVID19. Trimaille e coll (2021) ha posto a confronto reperti TC e aspetti clinici di pazienti covid e pazienti non covid con diagnosi di EP [182]: TVP è riscontrata più frequentemente in pazienti non-COVID (43,2% vs 16,9%), mentre i pazienti COVID più frequentemente avevano richiesto ICU (45,8% vs 6,2%) e più frequentemente erano deceduti (mortalità intraospedaliera 15,3% vs 4,9%); gli autori non hanno invece confermato la maggior prevalenza di forme periferiche di PE in COVID-19 (subsegmentali 10,2% vs 11,1%; segmentali 35,6% vs 24,7%), confermava invece che le forme subsegmentaria e segmentaria erano localizzate in aree interessate da polmonite COVID-19. Anche Jevnikar e coll. hanno osservato simile ripartizione (Lobare 46,7%, segmentaria 40%, subsegmentaria 13,3%) [152]: Nella nostra casistica invece abbiamo osservato solo il 22,22% di embolie polmonari centrali (lobari ed arterie principali), confermando ancora una volta il ruolo dell’insorgenza locale del trombo.

Per il medico emergenzista l’embolia polmonare è la malattia più indagata e la meno correttamente diagnosticata. In una analisi retrospettiva i pazienti non diagnosticati correttamente sono stati il 19,5% [183], d’altro canto è aumentata a dismisura negli anni la richiesta di computed tomography pulmonary angiography (CTPA) nei Dipartimenti di emergenza (DE) [184]. Infatti per la specificità dei sintomi d’esordio PE è frequentemente sospettata nei DE, ma solo circa nel 10% degli indagati infine viene confermata questa diagnosi [185]. I quattro sintomi dispnea, dolore toracico, sincope, emoftoe, che singolarmente o in combinazione sono d’esordio nel 94% dei casi di EP [186], sono condivisi con numerose altre patologie cardiopolmonari e in un’ampia casistica EP è stata diagnosticata in meno del 4% dei pazienti con sintomi cardiopolmonari. Queste difficoltà diagnostiche sono immutate se non ulteriormente aggravate nei pazienti COVID-19. Nella nostra casistica dei sintomi di sospetto solo la dispnea fu timidamente più frequente nei pazienti con concomitante PE, ma sicuramente non discriminante e i 4 sintomi guida (dispnea, dolore toracico, sincope, emoftoe) singolarmente o variamente combinati li abbiamo ritrovati nel 77,39% dei pazienti senza PE e nel 85,86 pazienti con PE, ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica. Decisamente più frequenti le neoplasie attive tra i pazienti con concomitante PE, a dimostrazione che neoplasia attiva è un fattore di rischio importante in questi

pazienti, più di quanto non lo sia in pazienti non-COVID [187].

Ci sono forti evidenze che Clinical Prediction Rules associata al D-Dimero sono efficaci nel rule out embolia polmonare (PE) senza ricorrere a advanced medical imaging, senza ridurre la sicurezza [63], ma il loro utilizzo nella pratica clinica rimane scarso. [188, 189, 190, 191] Recentemente Bledsoe e coll. per incoraggiare il ricorso a CPR e ottimizzarne l'utilizzo nei pazienti in cui PE veniva sospettata, hanno integrato la valutazione della probabilità clinica pre test (C-PTP) direttamente nel gestionale elettronico del ED, lasciando la scelta di utilizzarlo al ED *physician*: la *tool* è stata utilizzata solo nel 5,2% dei casi che potevano giovarsene; quando la *tool* non fu utilizzata, CTPA *diagnostic yield* fu 10%, mentre nei casi in cui la *tool* fu utilizzata PTCA *diagnostic yield* ha raggiunto 21,5% e *missing PE* a 30 giorni fu 0/1142 (95%CI: 0-0,003). [192]

Eguualmente *Pulmonary Embolism Rule-out Criteria* (PERC) introdotti proprio per ridurre il ricorso ad imaging avanzati al ED viene mal utilizzato: in una coorte di 3024 pazienti con sospetto di PE il 17,5% era PERC negativo e di questi il 25,5% fu sottoposto ad indagini per PE. [193]

In sintesi, anche se non correttamente utilizzati, in era pre-COVID sono stati messi a punto validi “strumenti” per ottimizzare il percorso diagnostico PE.

Le linee guida ESC 2019 infatti, nel paziente emodinamicamente stabile in cui si sospetta PE, raccomandano di intraprendere il workup diagnostico con la stima della probabilità clinica pre-test (C-PTP) e quindi di seguire la flow-chart riportata in figura [59]:

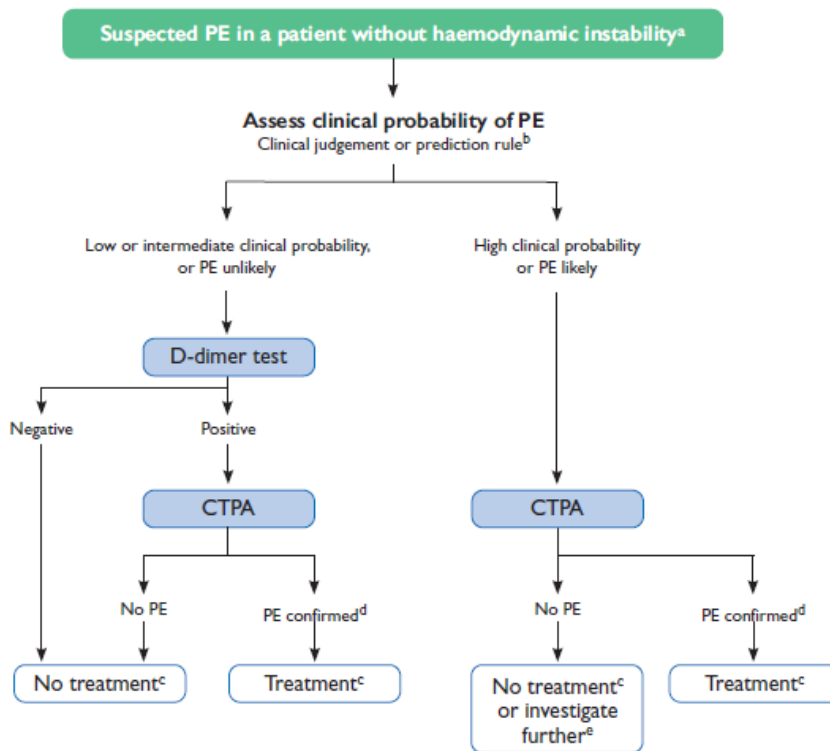


Figura 18 Flow chart diagnostica nei pazienti emodinamicamente stabili con sospetto di EP [59]

Ci sono evidenze a favore della pratica di determinare la probabilità clinica di PE prima di procedere con i test diagnostici [194], e come la combinazione di bassa probabilità clinica con D-dimero normale sia in grado di escludere EP senza ulteriori indagini in 22-24% dei pazienti sospetti PE, con failure rate 0,5-0,6% (limite massimo superiore al 95% 3,1%) [195]. Sebbene ci siano dati che il giudizio clinico non è inferiore alle Clinical Prediction Rules formali per definire il rischio clinico pre test (C-PTP) [57], queste sono raccomandate in quanto indipendenti dall'esperienza del singolo operatore. [196, 197] Sebbene sia Wells che revised Geneva score siano stati ampiamente applicati e validati nel Dipartimento di Emergenza [64], e singoli studi di coorte [198] hanno posto in evidenza la miglior performance del Wells score nel Dipartimento di Emergenza in entrambe le sue versioni (classica e semplificata). [62]

Dopo l'inizio della pandemia COVID-19 l'elevata incidenza di eventi tromboembolici correlati alla malattia ha indotto ad adottare i vari score anche in questi pazienti. Immediatamente sono emersi vari limiti che ne hanno ostacolato uso clinico estensivo e hanno portato alla proliferazione di nuovi RAMs o al tentativo di utilizzare score nati con tutt'altri obiettivi (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, Padua [163]). Globalmente possiamo dire che:

- l'applicazione degli score noti (Geneva, Wells, Years) ha prodotto grande disomogeneità di risultati
- alcuni degli score elaborati utilizzano parametri di laboratorio non disponibili in urgenza (es. interleukine)
- alcuni di questi sono stati esclusivamente applicati in progetti di ricerca e non hanno avuto validazione in contesto di vita reale.

Rindi e coll.[83] hanno recentemente effettuato una revisione sistematica della letteratura e un breve sommario è riportato in scopo della tesi. Gli autori nella loro revisione hanno evidenziato vari limiti:

- la maggior parte degli studi erano retrospettivi e le CTPA erano state effettuate sulla scorta di valutazioni cliniche e non sistematiche o sul rischio stimato di PE
- molti studi includevano coorti di vari settings assistenziali (ICU, reparti ordinari..) e con tempi diversi di insorgenza della malattia, rendendo difficile l'interpretazione dei risultati.
- la maggior parte degli studi erano di piccole dimensioni e/o con casi con PE veramente ridotti.

L'unico studio molto ampio è stato quello di Caro-Codòn J e coll.[199] che ha valutato l'utilità di CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score su una coorte 3042 pazienti con prevalenza di PE di 2,46%, dimostrando l'inutilità dello score nel predire il rischio di embolia polmonare. Gli altri 12 studi presi in esame avevano globalmente una mediana di pazienti inclusi di 68,5, una mediana di casi di PE di 20,5 e una prevalenza mediana di PE di 34,88%: soprattutto quest'ultima molto lontana reale pratica clinica [80, 82, 156, 158, 161, 162, 163, 165, 200 ]

Lo score di Wells è stato sicuramente il più usato, ma la AUC-ROC è risultata mediamente pari a 0,54. In realtà noi abbiamo osservato AUC-ROC appena migliore (0,578), ma quando abbiamo introdotto questa C-PTP nella flow chart diagnostica abbiamo avuto un failure rate pari a 3,93% con limite superiore dello IC95% pari a 7,36%. Abbiamo ottenuto un miglioramento minimo introducendo il cut-off del D-Dimero stimato come ottimale per la nostra popolazione ( $\geq 365$  ng/ml), abbassando il failure rate a 3,66% e il limite superiore dello IC95% 5,29%. E' pur vero che nella



strategia diagnostica dell'embolia polmonare deve essere accettata una quota di fallimento, cioè un certo numero di diagnosi che sfuggono. Per il teorema di Bayes la probabilità post-test di avere una malattia nonostante la negatività del test (failure rate) dipende dalla prevalenza della malattia nella popolazione in studio e più alta è la prevalenza più alto è il rischio di fallimento. [201] I C-PTP score hanno proprio lo scopo di selezionare coorti di pazienti a più basso rischio per ridurre il failure rate. In un recente consensus tale limite è stato stabilito pari a  $[1,82 + (0,00528 * \text{Prevalenza})]$  [202]; nel caso nostro con una prevalenza di circa 14% verrebbe ad essere 1,89. Pertanto non possiamo accettare questo modello nella strategia diagnostica dell'embolia polmonare nei pazienti COVID-19. Un qualche ruolo ci sembra possa avere PERC: utilizzando solo le regole PERC avremmo risparmiato 72 CTPA pagando il pegno di non diagnosi in 5 pazienti, con failure rate 0,69 (IC 95%: 0,22-1,60), rischio teoricamente accettabile.

Per quanto è a nostra conoscenza c'è un solo C-PTP score elaborato per predire C-PTP nel paziente COVID-19: lo score CHOD [82]. Lo score è molto semplice e gli *items* e il loro valore sono riportati in tabella:

The CHOD score.	
Variables (at hospital admission)	Values
<b>C-Reactive protein</b>	
<50 mg/L	0
≥ 50 mg/L	1
<b>Heart Rate</b>	
< 90 bpm	0
≥ 90 bpm	2
<b>Oxygen Saturation (room air)</b>	
> 92%	0
≤92% or less	2
<b>D-dimer</b>	
< 956 ng/mL	0
≥ 956 ng/mL	2
<b>TOTAL</b>	<b>Range (0-7) points</b>

Tabella 31 CHOD score

Lo score consente di stratificare i pazienti in funzione del rischio di PE in tre classi di rischio:

1. 0-2 punti rischio basso prevalenza di PE 4,5%

2. 3-5 rischio intermedio, prevalenza di PE 36,8%
3. >5 rischio alto, prevalenza di PE 100%

Gli autori nel lavoro originale ottennero una ottima performance, con AUC-ROC 0,87. Nella nostra coorte CHOD non è stato in grado di differenziare sottogruppi a diverso rischio di PE e AUC-ROC è stata sostanzialmente neutra (0,48; IC95% (0,42-0,54). A nostro parere lo score ha insito in se un difetto: l'aver introdotto il D-Dimero nel modello: infatti se c'è una cosa assodata e pertanto non discutibile nella strategia diagnostica dell'embolia polmonare è che il "valore" (inteso anche come utilità) del D-Dimero cambia proprio in funzione della probabilità clinica pre-test (probabilità che dovrebbe essere stabilita proprio dal C-PTP score)

Relativamente alle implicazioni prognostiche dell'embolia polmonare nei pazienti COVID-19 vari studi hanno preso in considerazione il problema, ma i risultati sono inconsistenti: mentre alcuni hanno riportato una prognosi peggiore se concomitava malattia tromboembolica[5, 203], altri non hanno confermato questo dato[204, 205]. C'è da dire inoltre che la maggior parte di questi studi sono stati condotti in ICU:

Wang e coll in una metanalisi di 18 studi per un totale 2030 pazienti, nei pazienti con tromboembolia la mortalità fu 25,73% vs 11,89% dei pazienti senza tromboembolismo; tuttavia la rappresentazione Foster plot del risultato riportato in figura, mostra un'ampia dispersione dei risultati [206]:

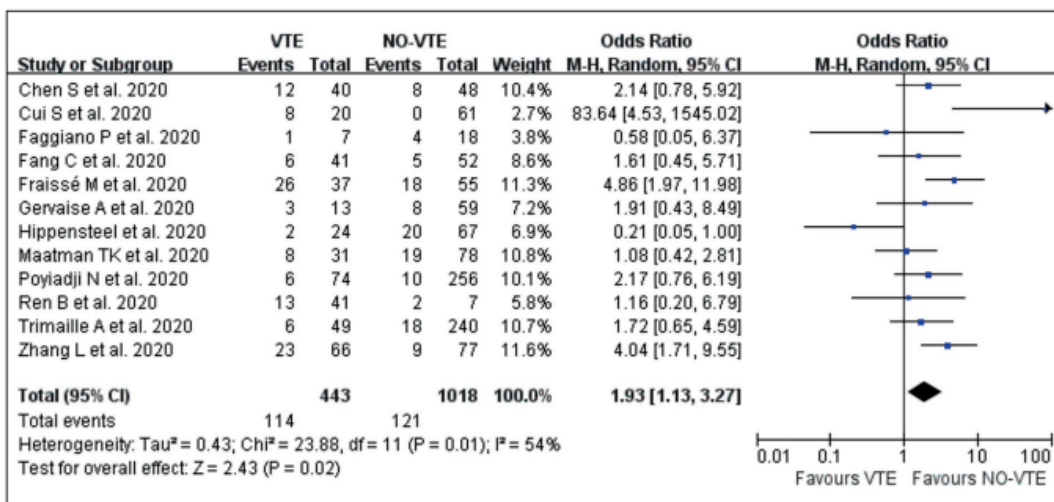


Figura 19 Foster plot: mortalità nei pazienti COVID19 con tromboembolismo vs senza tromboembolismo.

Egualemente Xiao e coll in una revisione molto ampia pubblicata recentemente [207], sono egualmente giunti alla conclusione che il tromboembolismo è associato ad un aumentato rischio di morte e stato critico nei pazienti COVID-19, ma gli autori stessi ravvisano la necessità di studi condotti su più ampie casistiche.

## 6.0.0 Conclusioni

Per quanto è nostra conoscenza la coorte da noi presentata è la più ampia riportata in letteratura che abbia preso in esame pazienti valutati al DE, quindi alla prima richiesta di assistenza medica. Ha sicuramente il limite di essere retrospettiva, ma abbiamo fatto ogni sforzo per raccogliere tutte le informazioni necessarie di ogni paziente. Il setting assistenziale di reclutamento è stato il Pronto Soccorso, pertanto sicuramente omogeneo e in una fase “iniziale” di malattia, inoltre la CTPA è stata eseguita sostanzialmente sistematicamente e non in funzione di un qualche ragionamento clinico.

Con queste premesse possiamo dire che abbiamo confermato, riteniamo in modo non ulteriormente discutibile, che l’embolia polmonare ha significato prognostico non favorevole, aumentando la mortalità da 2 a 3 volte indipendentemente dall’interessamento polmonare da COVID-19, quindi non solo nei pazienti critici, pertanto ogni sforzo va fatto a porre la diagnosi il più precocemente possibile e ad instaurare la terapia la più “aggressiva” richiesta.

Abbiamo confermato che le CPR classiche (Wells e rGeneva) non riescono ad assicurarci un accettabile grado di sicurezza, considerando anche quanto detto sopra, avendo un failure-rate di gran lunga superiore all’auspicato 2%.

Abbiamo evidenziato una buona validità dei criteri PERC per escludere PE anche in questi pazienti e abbiamo dimostrato tali regole applicabili direttamente su tutta la popolazione in esame (e non solo al sottogruppo basso rischio) con NPV del 99%, ma l’assunto merita validazione esterna.

Abbiamo dimostrato che anche le CPR prodotte ad hoc non sono efficaci e soprattutto non è efficace CHOD che ha in se insito un difetto di costruzione: l’aver introdotto di D-Dimero nella stima di C-PTP e abbiamo dimostrato che estraendo dal modello il D-Dimero e restituendolo al suo ruolo, questo modello che abbiamo denominato CHO raggiunge sostanzialmente la stessa performance di Wells.

Concludiamo pertanto che, allo stato attuale delle conoscenze, in ogni paziente affetto da COVID-19 che giunge al DE con sintomi respiratori è indicato eseguire CTPA per escludere embolia polmonare; è ipotizzabile l’unica esclusione dei pazienti negativi a tutti i criteri PERC.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Lauxmann, M. A., Santucci, N. E., & Autrán-Gómez, A. M. (2020). The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*, 46(suppl.1), 6–18. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S101>
- [2] Poor H. D. (2021). Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*, 160(4), 1471–1480. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.016>
- [3] Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1578-1589. doi: 10.1002/ajh.25982. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32857878; PMCID: PMC7674272.
- [4] Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- [5] Klok, F. A., Kruip, M., van der Meer, N., Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., Kaptein, F., van Paassen, J., Stals, M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis research*, 191, 148–150. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
- [6] Gómez-Mesa, J. E., Galindo-Coral, S., Montes, M. C., & Muñoz Martín, A. J. (2021). Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current Problems in Cardiology*, 46(3), 100742. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100742>
- [7] Roncon, L., Zuin, M., Barco, S., Valerio, L., Zuliani, G., Zonzin, P., & Konstantinides, S. V. (2020). Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*, 82, 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.006>
- [8] Scudiero F, Silverio A, Di Maio M, Russo V, Citro R, Personeni D, Cafro A, D'Andrea A, Attena E, Pezzullo S, Canonico ME, Galasso G, Pitì A, Parodi G; Cov-IT Network. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome. *Thromb Res*. 2021 Feb;198:34-39. doi: 10.1016/j.thromres.2020.11.017. Epub

2020 Nov 17. PMID: 33271421; PMCID: PMC7669475.

- [9] Jiménez, D., García-Sánchez, A., Rali, P., Muriel, A., Bikdeli, B., Ruiz-Artacho, P., Le Mao, R., Rodríguez, C., Hunt, B. J., & Monreal, M. (2021). Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*, 159(3), 1182–1196. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.00>
- [10] Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Fagot Gandet, F., Fafi-Kremer, S., Castelain, V., Schneider, F., Grunebaum, L., Anglés-Cano, E., Sattler, L., Mertes, P. M., Meziani, F., & CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*, 46(6), 1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- [11] Klok, F. A., Kruip, M., van der Meer, N., Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., Kaptein, F., van Paassen, J., Stals, M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- [12] Pierce, C. A., Haut, E. R., Kardooni, S., Chang, D. C., Efron, D. T., Haider, A., Pronovost, P. J., & Cornwell, E. E., 3rd (2008). Surveillance bias and deep vein thrombosis in the national trauma data bank: the more we look, the more we find. *The Journal of trauma*, 64(4), 932–937. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318166b808>
- [13] Mirsadraee, S., Gorog, D. A., Mahon, C. F., Rawal, B., Semple, T. R., Nicol, E. D., Arachchilage, D., Devaraj, A., Price, S., Desai, S. R., Ridge, C. A., Singh, S., & Padley, S. (2021). Prevalence of Thrombotic Complications in ICU-Treated Patients With Coronavirus Disease 2019 Detected With Systematic CT Scanning. *Critical care medicine*, 49(5), 804–815. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004890>
- [14] Liao, S. C., Shao, S. C., Chen, Y. T., Chen, Y. C., & Hung, M. J. (2020). Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*, 24(1), 464. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03175-z>

- [15] Beyerstedt, S., Casaro, E. B., & Rangel, É. B. (2021). COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 40(5), 905–919. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6>
- [16] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [17] Joan Loo, Daniella A Spittle, Michael Newnham, “COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms”, *Thorax*2021;76:412–420. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216243.
- [18] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [19] Cook, D., Attia, J., Weaver, B., McDonald, E., Meade, M., & Crowther, M. (2000). Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *Journal of critical care*, 15(4), 127–132. <https://doi.org/10.1053/jcrc.2000.19224>
- [20] Minet, C., Potton, L., Bonadona, A., Hamidfar-Roy, R., Somohano, C. A., Lugosi, M., Cartier, J. C., Ferretti, G., Schwebel, C., & Timsit, J. F. (2015). Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Critical care (London, England)*, 19(1), 287. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1003-9>
- [21] Geerts, W., & Selby, R. (2003). Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest*, 124(6 Suppl), 357S–363S. [https://doi.org/10.1378/chest.124.6\\_suppl.357s](https://doi.org/10.1378/chest.124.6_suppl.357s)
- [22] Rogers, M. A., Levine, D. A., Blumberg, N., Flanders, S. A., Chopra, V., & Langa, K. M. (2012). Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*, 125(17),

2092–2099. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467>

- [23] Piazza, G., & Morrow, D. A. (2020). Diagnosis, Management, and Pathophysiology of Arterial and Venous Thrombosis in COVID-19. *JAMA*, 324(24), 2548–2549. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23422>
- [24] Lindsay PJ, Rosovsky R, Bittner EA, Chang MG. Nuts and bolts of COVID-19 associated coagulopathy: the essentials for management and treatment. *Postgrad Med*. 2021 Nov;133(8):899-911. doi: 10.1080/00325481.2021.1974212. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34470540; PMCID: PMC8442752.
- [25] Cushman, M. et al. Body size measures, hemostatic and inflammatory markers and risk of venous thrombosis: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Thromb. Res.* 144, 127–132 (2016).
- [26] Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O'Fallon, W. M., & Melton, L. J., 3rd (2000). Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*, 160(6), 809–815. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.809>
- [27] Berger, J. S., Kunichoff, D., Adhikari, S., Ahuja, T., Amoroso, N., Aphinyanaphongs, Y., Cao, M., Goldenberg, R., Hindenburg, A., Horowitz, J., Parnia, S., Petrilli, C., Reynolds, H., Simon, E., Slater, J., Yaghi, S., Yuriditsky, E., Hochman, J., & Horwitz, L. I. (2020). Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40(10), 2539–2547. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314872>
- [28] Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., & Eikelboom, J. W. (2017). A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2411–2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
- [29] Mouhat, B., Besutti, M., Bouiller, K., Grillet, F., Monnin, C., Ecarnot, F., Behr, J., Capellier, G., Soumagne, T., Pili-Floury, S., Besch, G., Mourey, G., Lepiller, Q., Chirouze, C., Schiele, F., Chopard, R., & Meneveau, N. (2020). Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *The European respiratory journal*, 56(4), 2001811. <https://doi.org/10.1183/13993003.01811-2020>



- [30] Manne, B. K., Denorme, F., Middleton, E. A., Portier, I., Rowley, J. W., Stubben, C., Petrey, A. C., Tolley, N. D., Guo, L., Cody, M., Weyrich, A. S., Yost, C. C., Rondina, M. T., & Campbell, R. A. (2020). Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*, 136(11), 1317–1329. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007214>
- [31] Ranucci, M., Sitzia, C., Baryshnikova, E., Di Dedda, U., Cardani, R., Martelli, F., & Corsi Romanelli, M. (2020). Covid-19-Associated Coagulopathy: Biomarkers of Thrombin Generation and Fibrinolysis Leading the Outcome. *Journal of clinical medicine*, 9(11), 3487. <https://doi.org/10.3390/jcm9113487>
- [32] Goshua, G., Pine, A. B., Meizlish, M. L., Chang, C. H., Zhang, H., Bahel, P., Baluha, A., Bar, N., Bona, R. D., Burns, A. J., Dela Cruz, C. S., Dumont, A., Halene, S., Hwa, J., Koff, J., Menninger, H., Neparidze, N., Price, C., Siner, J. M., Tormey, C., ... Lee, A. I. (2020). Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet. Haematology*, 7(8), e575–e582. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7)
- [33] Colling, M. E., & Kanthi, Y. (2020). COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular medicine (London, England)*, 25(5), 471–478. <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>
- [34] Waite, A., Hamilton, D. O., Pizzi, R., Ageno, W., & Welters, I. D. (2020). Hypercoagulopathy in Severe COVID-19: Implications for Acute Care. *Thrombosis and haemostasis*, 120(12), 1654–1667. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721487>
- [35] Antoniak, S., & Mackman, N. (2014). Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood*, 123(17), 2605–2613. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-526277>
- [36] Thachil, J., & Srivastava, A. (2020). SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism?. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 46(7), 777–780. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712155>
- [37] Manne, B. K., Denorme, F., Middleton, E. A., Portier, I., Rowley, J. W., Stubben, C., Petrey, A. C., Tolley, N. D., Guo, L., Cody, M., Weyrich, A. S., Yost, C. C., Rondina, M.

- T., & Campbell, R. A. (2020). Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*, 136(11), 1317–1329. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007214>
- [38] Teuwen, L. A., Geldhof, V., Pasut, A., & Carmeliet, P. (2020). COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature reviews. Immunology*, 20(7), 389–391. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>
- [39] Wool, G. D., & Miller, J. L. (2021). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, 88(1), 15–27. <https://doi.org/10.1159/000512007>
- [40] Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 130(5), 2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- [41] Jayarangaiah, A., Kariyanna, P. T., Chen, X., Jayarangaiah, A., & Kumar, A. (2020). COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620943293. <https://doi.org/10.1177/1076029620943293>
- [42] Zhang, J., Tecson, K. M., & McCullough, P. A. (2020). Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Reviews in cardiovascular medicine*, 21(3), 315–319. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.126>
- [43] Vesconi, S., Rossi, G. P., Pesenti, A., Fumagalli, R., & Gattinoni, L. (1988). Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*, 16(2), 111–113. <https://doi.org/10.1097/00003246-198802000-00002>
- [44] Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine*, 383(2), 120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>

- [45] Reynolds, A. S., Lee, A. G., Renz, J., DeSantis, K., Liang, J., Powell, C. A., Ventetuolo, C. E., & Poor, H. D. (2020). Pulmonary Vascular Dilatation Detected by Automated Transcranial Doppler in COVID-19 Pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(7), 1037–1039. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2219LE>.
- [46] Gattinoni, L., Coppola, S., Cressoni, M., Busana, M., Rossi, S., & Chiumello, D. (2020). COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(10), 1299–1300. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>
- [47] Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharifi A. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Nov;198:106217. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106217. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32947193; PMCID: PMC7480672.
- [48] Poor, H. D., Ventetuolo, C. E., Tolbert, T., Chun, G., Serrao, G., Zeidman, A., Dangayach, N. S., Olin, J., Kohli-Seth, R., & Powell, C. A. (2020). COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clinical and translational medicine*, 10(2), e44. <https://doi.org/10.1002/ctm2.44>
- [49] Reynolds, A. S., Lee, A. G., Renz, J., DeSantis, K., Liang, J., Powell, C. A., Ventetuolo, C. E., & Poor, H. D. (2020). Pulmonary Vascular Dilatation Detected by Automated Transcranial Doppler in COVID-19 Pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(7), 1037–1039. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2219LE>
- [50] DuBrock, H. M., & Krowka, M. J. (2020). Bubble Trouble in COVID-19. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(7), 926–928. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3096ED>
- [51] Azarian, R., Wartski, M., Collignon, M. A., Parent, F., Hervé, P., Sors, H., & Simonneau, G. (1997). Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 38(6), 980–983.

- [52] Matthews JC, McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Cardiol Rev.* 2008;4(1):49-59.
- [53] Lang M, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(12):1365-1366.
- [54] Reynolds AS, et al. Reply to Cherian et al.: positive bubble study in severe COVID-19 indicates the development of anatomical intrapulmonary shunts in response to microvascular occlusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):265-266.
- [55] Herrmann J, et al. Modeling lung perfusion abnormalities to explain early COVID-19 hypoxemia. *Nat Commun.* 2020;11(1):4883.
- [56] Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One* 2015;10:e0128233.
- [57] Penaloza, A., Verschuren, F., Meyer, G., Quentin-Georget, S., Soulie, C., Thys, F., & Roy, P. M. (2013). Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine*, 62(2), 117–124.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.11.002>
- [58] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-420.
- [59] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, 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: 1901647.
- [60] Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Buller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;101:197-200.

- [61] Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168:2131-2136.
- [62] Gibson, N. S., Sohne, M., Kruip, M. J., Tick, L. W., Gerdes, V. E., Bossuyt, P. M., Wells, P. S., Buller, H. R., & Christopher study investigators (2008). Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*, 99(1), 229–234. <https://doi.org/10.1160/TH07-05-0321>
- [63] Ceriani, E., Combescure, C., Le Gal, G., Nendaz, M., Perneger, T., Bounameaux, H., Perrier, A., & Righini, M. (2010). Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 8(5), 957–970. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x>
- [64] Shen, J. H., Chen, H. L., Chen, J. R., Xing, J. L., Gu, P., & Zhu, B. F. (2016). Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 41(3), 482–492. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1250-2>
- [65] 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;2:1247-1255.
- [66] Penalzoza A, Soulie C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, El Kouri D, Brice C, Marjanovic NS, Bouget J, Moustafa F, Trinh-Duc A, Le Gall C, Imsaad L, Chretien JM, Gable B, Girard P, Sanchez O, Schmidt J, Le Gal G, Meyer G, Delvau N, Roy PM. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017;4:e615-e621.
- [67] Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Feral-Pierssens AL, Charpentier S, Dumas F, Baarir N, Truchot J, Desmettre T, Tazarourte K, Beaune S, Leleu A, Khellaf M, Wargon M, Bloom B, Rousseau A, Simon T, Riou B, Group PI. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:559-566.

- [68] Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Wuillemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101:886-892.
- [69] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
- [70] Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:1239-1242.
- [71] Chabloz 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;115:150-152.
- [72] Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13:1365-1370.
- [73] Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995;78:399-405.
- [74] R. A. Douma et al., "Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts.," *BMJ*, vol. 340, p. c1475, Mar. 2010, doi: 10.1136/bmj.c1475.
- [75] M. M. Altmann, C. E. Wrede, D. Peetz, M. Höhne, C. Stroszczyński, and T. Herold, "Age-Dependent D-dimer Cut-off to Avoid Unnecessary CT-Exams for Ruling-out Pulmonary Embolism.," *Rofo*, vol. 187, no. 9, pp. 795–800, Sep. 2015, doi: 10.1055/s-0035-1553428.
- [76] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW,

Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted Ddimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-1124.

- [77] van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, Faber LM, Hazelaar GM, Heringhaus C, Hofstee H, Hovens MMC, Kaasjager KAH, van Klink RCJ, Kruip M, Loeffen RF, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, van der Pol LM, Schol - Gelok S, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV, Years Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-297.
- [78] L. Duffett, L. A. Castellucci, and M. A. Forgie, "Pulmonary embolism: Update on management and controversies," *BMJ*, vol. 370, 2020, doi: 10.1136/bmj.m2177.
- [79] A. M. Girardi, R. S. Bettiol, T. S. Garcia, G. L. H. Ribeiro, E. Moraes Rodrigues, M. B. Gazzana, T. H. Rech, "Wells and Geneva Scores Are Not Reliable Predictors of Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients: A Retrospective Study", *Journal of Intensive Care Medicine*, 2018, DOI: 10.1177/0885066618816280.
- [80] Quezada-Feijoo, M., Ramos, M., Lozano-Montoya, I., Sarró, M., Cabo Muiños, V., Ayala, R., Gómez-Pavón, F. J., & Toro, R. (2021). Elderly Population with COVID-19 and the Accuracy of Clinical Scales and D-Dimer for Pulmonary Embolism: The OCTA-COVID Study. *Journal of clinical medicine*, 10(22), 5433. <https://doi.org/10.3390/jcm10225433>
- [81] Ventura-Díaz, S., Quintana-Pérez, J. V., Gil-Boronat, A., Herrero-Huertas, M., Gorospe-Sarasúa, L., Montilla, J., Acosta-Batlle, J., Blázquez-Sánchez, J., & Vicente-Bártulos, A. (2020). A higher D-dimer threshold for predicting pulmonary embolism in patients with COVID-19: a retrospective study. *Emergency radiology*, 27(6), 679–689. <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01859-1>
- [82] García-Ortega, A., Oscullo, G., Calvillo, P., López-Reyes, R., Méndez, R., Gómez-Olivas, J. D., Bekki, A., Fonfría, C., Trilles-Olaso, L., Zaldívar, E., Ferrando, A., Anguera, G., Briones-Gómez, A., Reig-Mezquida, J. P., Feced, L., González-Jiménez, P., Reyes, S., Muñoz-Núñez, C. F., Carreres, A., Gil, R., ... Martínez-García, M. Á. (2021). Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients

hospitalized for COVID-19 infection. *The Journal of infection*, 82(2), 261–269.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.003>

- [83] Rindi, L. V., Al Moghazi, S., Donno, D. R., Cataldo, M. A., & Petrosillo, N. (2022). Predictive scores for the diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19: A systematic review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 115, 93–100.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.038>
- [84] P. D. Stein et al., “Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 22, pp. 2317–2327, Jun. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa052367.
- [85] Hauguel-Moreau M, Hajjam ME, De Baynast Q, Vieillard-Baron A, Lot AS, Chinet T, Mustafic H, Bégué C, Carlier RY, Geri G, Dubourg O, Beaune S, Mansencal N. Occurrence of pulmonary embolism related to COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jul;52(1):69-75. doi: 10.1007/s11239-020-02292-4. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025502; PMCID: PMC7538189.
- [86] Hirsch JS, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209-218.
- [87] J. E. Glaser, M. Chamarchy, L. B. Haramati, D. Esses, and L. M. Freeman, “Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy.,” *J. Nucl. Med.*, vol. 52, no. 10, pp. 1508– 1512, Oct. 2011, doi: 10.2967/jnumed.111.090753.
- [88] M. Bajc, B. Olsson, J. Palmer, and B. Jonson, “Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice.,” *J. Intern. Med.*, vol. 264, no. 4, pp. 379–387, Oct. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01980.x.
- [89] D. R. Anderson et al., “Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial.,” *JAMA*, vol. 298, no. 23, pp. 2743– 2753, Dec. 2007, doi: 10.1001/jama.298.23.2743.



- [90] H. D. Sostman, P. D. Stein, A. Gottschalk, F. Matta, R. Hull, and L. Goodman, “Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study.,” *Radiology*, vol. 246, no. 3, pp. 941–946, Mar. 2008, doi: 10.1148/radiol.2463070270.
- [91] P.-M. Roy, I. Colombet, P. Durieux, G. Chatellier, H. Sors, and G. Meyer, “Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism.,” *BMJ*, vol. 331, no. 7511, p. 259, Jul. 2005, doi: 10.1136/bmj.331.7511.259.
- [92] COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [93] S. Grifoni et al., “Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction.,” *Circulation*, vol. 101, no. 24, pp. 2817–2822, Jun. 2000, doi: 10.1161/01.cir.101.24.2817.
- [94] A. Torbicki et al., “Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern.,” *Eur. Respir. J.*, vol. 13, no. 3, pp. 616–621, Mar. 1999, doi: 10.1183/09031936.99.13361699.
- [95] S. Dresden et al., “Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism.,” *Ann. Emerg. Med.*, vol. 63, no. 1, pp. 16–24, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.08.016.
- [96] Lala A, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533-546.
- [97] Hooman D. Poor, MD, “Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19”, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.016>.
- [98] Rentsch CT, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021;372:n311.
- [99] Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S. & Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1421– 1424

(2020).

- [100] Moores, L. K., Tritschler, T., Brosnahan, S., Carrier, M., Collen, J. F., Doerschug, K., Holley, A. B., Jimenez, D., Le Gal, G., Rali, P., & Wells, P. (2020). Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 158(3), 1143–1163. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
- [101] Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, Rahman S, Gonzalez-Lugo JD, Kushnir M, Barouqa M, Golestaneh L, Bellin E. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020 Dec;120(12):1691-1699. doi: 10.1055/s-0040-1720978. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33186991; PMCID: PMC7869055.
- [102] Spyropoulos AC, et al. Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-1865.
- [103] Spyropoulos A. C. (2020). The management of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Blood advances*, 4(16), 4028. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002496>
- [104] Rentsch CT, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ.* 2021;372:n311.
- [105] Lodigiani C, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9- 14.
- [106] Voicu S, et al. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(4):480-482.
- [107] Poissy J, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184-186

- [108] Tacquard C, et al. Impact of high dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Chest*. 2021.
- [109] Nadkarni GN, et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(16):1815-1826.
- [110] National Institutes of Health. Full-dose blood thinners decreased need for life support and improved outcome in hospitalized COVID-19 patients. January 22, 2021. National Institutes of Health website. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/full-dose-bloodthinners-decreased-need-life-support-improved-outcomehospitalized-covid-19-patients>.
- [111] INSPIRATION Investigators, et al.. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA*. 2021.
- [112] Goligher EC, Bradbury CA, M BJ. Therapeutic anticoagulation in critically ill patients with Covid-19—preliminary report. *medRxiv*. 2021.
- [113] Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32440883>.
- [114] American Society of Hematology. ASH guidelines on use of anticoagulation in patients with COVID-19. 2020. Available at <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-inpatients-with-covid-19>. Accessed November 13, 2020.
- [115] Royal College of Physicians. Clinical guide for the prevention, detection and management of thromboembolic disease in patients with COVID-19. 2020. Available at: <https://icmanaesthesiacovid-19.org/clinical-guideprevention-detection-and-management-of-vte-in-patients-with-covid-19>. Accessed November 13, 2020.

- [116] American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. 2020. Available at <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>. Accessed May 8, 2020.
- [117] Obi, A.T.; Barnes, G.D.; Wakefield, T.W.; Brown, S.; Eliason, J.L.; Arndt, E.; Henke, P.K. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *J. Vasc. Surgery: Venous Lymphat. Disord.* 2020, 8, 526–534.
- [118] Chilazi M, Duffy EY, Thakkar A, Michos ED. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. *Curr Atheroscler Rep.* 2021 May 13;23(7):37. doi: 10.1007/s11883-021-00935-2. PMID: 33983522; PMCID: PMC8117457.
- [119] Driggin, E. et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 75, 2352–2371 (2020).
- [120] Long, B., Brady, W. J., Koyfman, A. & Gottlieb, M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 38, 1504–1507 (2020).
- [121] Alhogbani, T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann. Saudi Med.* 36, 78–80 (2016).
- [122] Chen, T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ* 368, (2020).
- [123] Chen, L., Li, X., Chen, M., Feng, Y. & Xiong, C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 116, 1097–1100 (2020).
- [124] Guo, T. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 5, 811–818 (2020).
- [125] Shi, S. et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 5, 802–810 (2020).
- [126] Chen, C., Zhou, Y. & Wang, D. W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 45, 230–232 (2020).

- [127] Ma L, Song K, Huang Y. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) and Cardiovascular Complications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021 Jun;35(6):1860-1865. doi: 10.1053/j.jvca.2020.04.041. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32451271; PMCID: PMC7192093.
- [128] Welt, F. G. P. et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and SCAI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 75, 2372–2375 (2020).
- [129] Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Zuliani G, Roncon L. Heart failure as a complication of COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol.* 2022 Apr;77(2):107-113. doi: 10.1080/00015385.2021.1890925. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34080948.
- [130] Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020).
- [131] Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13:1365-1370.
- [132] Varney JA, Dong VS, Tsao T, Sabir MS, Rivera AT, Ghula S, Moriles KE, Cherukuri ML, Fazal R, Azevedo CB, Mohamed RM, Jackson GR, Fleming SE, Rochez DE, Abbas KS, Shah JH, Minh LHN, Osman F, Rafla SM, Huy NT. COVID-19 and arrhythmia: An overview. *J Cardiol.* 2022 Apr;79(4):468-475. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.11.019. Epub 2021 Dec 1. PMID: 35074257; PMCID: PMC8632592.
- [133] Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol.* 2021 Sep;268(9):3059-3071. doi: 10.1007/s00415-021-10406-y. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33486564; PMCID: PMC7826147.
- [134] Shehata GA, Lord KC, Grudzinski MC, Elsayed M, Abdelnaby R, Elshabrawy HA. Neurological Complications of COVID-19: Underlying Mechanisms and Management.

Int J Mol Sci. 2021 Apr 15;22(8):4081. doi: 10.3390/ijms22084081. PMID: 33920904; PMCID: PMC8071289.

- [135] Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, Luke T, Baillie JK, Al-Omari A, Hajeer AH, Senga M, Denison MR, Nguyen-Van-Tam JS, Shindo N, Birmingham A, Chappell JD, Van Kerkhove MD, Fowler RA. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):584-594. doi: 10.1056/NEJMsr1408795. PMID: 28177862; PMCID: PMC5362064.
- [136] Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care*. 2021 Jun;34(3):1062-1071. doi: 10.1007/s12028-020-01049-4. PMID: 32661794; PMCID: PMC7358290.
- [137] Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication?. *J Neurol*. 2020;267(7):1877-1879. doi:10.1007/s00415-020-09849-6
- [138] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-727. doi:10.1016/S0140-6736(16)00339-1
- [139] Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oetinger Giacoman A. Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults. Systematic review. Relación entre COVID-19 y síndrome de Guillain-Barré en adultos. Revisión sistemática. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35(9):646-654. doi:10.1016/j.nrl.2020.07.004
- [140] Frye BC, Meiss F, von Bubnoff D, Zissel G, Müller-Quernheim J. Vasoactive Intestinal Peptide in Checkpoint Inhibitor-Induced Pneumonitis. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2573-2574. doi:10.1056/NEJMc2000343
- [141] Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020;62(4):485-491. doi:10.1002/mus.27024
- [142] Sue Pavord, F.R.C.Path., Marie Scully, M.D., Beverley J. Hunt, M.D., William Lester, M.D., Catherine Bagot, M.D., Brian Craven, M.B., B.Ch., Alex Rampotas, M.R.C.P., Gareth Ambler, Ph.D., and Mike Makris, M.D., "Clinical Features of Vaccine- Induced

Immune Thrombocytopenia and Thrombosis”, August 11, 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2109908.

- [143] Kollias, A., Kyriakoulis, K. G., Dimakakos, E., Poulakou, G., Stergiou, G. S., & Syrigos, K. (2020). Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *British journal of haematology*, 189(5), 846–847. <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>
- [144] Joly, B. S., Siguret, V., & Veyradier, A. (2020). Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive care medicine*, 46(8), 1603–1606. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>
- [145] Kollias, A., Kyriakoulis, K. G., Stergiou, G. S., & Syrigos, K. (2020). Heterogeneity in reporting venous thromboembolic phenotypes in COVID-19: methodological issues and clinical implications. *British journal of haematology*, 190(4), 529–532. <https://doi.org/10.1111/bjh.16993>
- [146] Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(5), 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- [147] Nadkarni, G. N., Lala, A., Bagiella, E., Chang, H. L., Moreno, P. R., Pujadas, E., Arvind, V., Bose, S., Charney, A. W., Chen, M. D., Cordon-Cardo, C., Dunn, A. S., Farkouh, M. E., Glicksberg, B. S., Kia, A., Kohli-Seth, R., Levin, M. A., Timsina, P., Zhao, S., Fayad, Z. A., ... Fuster, V. (2020). Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(16), 1815–1826. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041>
- [148] Kollias, A., Kyriakoulis, K. G., Lagou, S., Kontopantelis, E., Stergiou, G. S., & Syrigos, K. (2021). Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vascular medicine (London, England)*, 26(4), 415–425. <https://doi.org/10.1177/1358863X21995566>
- [149] Riyahi, S., Dev, H., Behzadi, A., Kim, J., Attari, H., Raza, S. I., Margolis, D. J., Jonisch, A., Megahed, A., Bamashmos, A., Elfatairy, K., & Prince, M. R. (2021). Pulmonary

Embolism in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter Study. *Radiology*, 301(3), E426–E433. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210777>

- [150] Gerotziafas, G. T., Catalano, M., Colgan, M. P., Pecsvarady, Z., Wautrecht, J. C., Fazeli, B., Olinic, D. M., Farkas, K., Elalamy, I., Falanga, A., Fareed, J., Papageorgiou, C., Arellano, R. S., Agathagelou, P., Antic, D., Auad, L., Banfic, L., Bartolomew, J. R., Benczur, B., Bernardo, M. B., ... Scientific Reviewer Committee (2020). Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thrombosis and haemostasis*, 120(12), 1597–1628. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798>
- [151] Barendregt, J. J., Doi, S. A., Lee, Y. Y., Norman, R. E., & Vos, T. (2013). Meta-analysis of prevalence. *Journal of epidemiology and community health*, 67(11), 974–978. <https://doi.org/10.1136/jech-2013-203104>
- [152] Jevnikar, M., Sanchez, O., Chocron, R., Andronikof, M., Raphael, M., Meyrignac, O., Fournier, L., Montani, D., Planquette, B., Soudani, M., Boucly, A., Pichon, J., Preda, M., Beurnier, A., Bulifon, S., Seferian, A., Jaïs, X., Sitbon, O., Savale, L., Humbert, M., ... Parent, F. (2021). Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 at the time of hospital admission. *The European respiratory journal*, 58(1), 2100116. <https://doi.org/10.1183/13993003.00116-2021>
- [153] Ng, J. J., Liang, Z. C., & Choong, A. (2021). The incidence of pulmonary thromboembolism in COVID-19 patients admitted to the intensive care unit: a meta-analysis and meta-regression of observational studies. *Journal of intensive care*, 9(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s40560-021-00535-x>
- [154] Gong, X., Yuan, B., & Yuan, Y. (2022). Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 17(3), e0263580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263580>
- [155] Kirsch, B., Aziz, M., Kumar, S., Burke, M., Webster, T., Immadi, A., Sam, M., Lal, A., Estrada-Y-Martin, R. M., Cherian, S., & Aisenberg, G. M. (2021). Wells Score to Predict Pulmonary Embolism in Patients with Coronavirus Disease 2019. *The American journal of medicine*, 134(5), 688–690. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.10.044>



- [156] Scardapane, A., Villani, L., Bavaro, D. F., Passerini, F., Ianora, A., Lucarelli, N. M., Angarano, G., Portincasa, P., Palmieri, V. O., & Saracino, A. (2021). Pulmonary Artery Filling Defects in COVID-19 Patients Revealed Using CT Pulmonary Angiography: A Predictable Complication?. *BioMed research international*, 2021, 8851736. <https://doi.org/10.1155/2021/8851736>
- [157] Monfardini, L., Morassi, M., Botti, P., Stellini, R., Bettari, L., Pezzotti, S., Alì, M., Monaco, C. G., Magni, V., Cozzi, A., Schiaffino, S., & Bnà, C. (2020). Pulmonary thromboembolism in hospitalised COVID-19 patients at moderate to high risk by Wells score: a report from Lombardy, Italy. *The British journal of radiology*, 93(1113), 20200407. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200407>
- [158] Kampouri, E., Filippidis, P., Viala, B., Méan, M., Pantet, O., Desgranges, F., Tschopp, J., Regina, J., Karachalias, E., Bianchi, C., Zermatten, M. G., Jatón, K., Qanadli, S. D., Bart, P. A., Pagani, J. L., Guery, B., Alberio, L., Papadimitriou-Olivgeris, M., & RegCOVID Research Group (2020). 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 research international*, 2020, 9126148. <https://doi.org/10.1155/2020/9126148>
- [159] Zotzmann, V., Lang, C. N., Wengenmayer, T., Bemtgen, X., Schmid, B., Mueller-Peltzer, K., Supady, A., Bode, C., Duerschmied, D., & Staudacher, D. L. (2021). Combining lung ultrasound and Wells score for diagnosing pulmonary embolism in critically ill COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 52(1), 76–84. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02323-0>
- [160] de Souza, T. H., Nadal, J., Peixoto, A. O., Pereira, R. M., Giatti, M. P., Soub, A., & Brandão, M. B. (2019). Lung ultrasound in children with pneumonia: interoperator agreement on specific thoracic regions. *European journal of pediatrics*, 178(9), 1369–1377. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03428-2>
- [161] Fang, C., Garzillo, G., Batohi, B., Teo, J., Berovic, M., Sidhu, P. S., & Robbie, H. (2020). Extent of pulmonary thromboembolic disease in patients with COVID-19 on CT: relationship with pulmonary parenchymal disease. *Clinical radiology*, 75(10), 780–788. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.07.002>

- [162] Polo Friz, H., Gelfi, E., Orenti, A., Motto, E., Primitz, L., Donzelli, T., Intotero, M., Scarpazza, P., Vighi, G., Cimminiello, C., & Boracchi, P. (2021). Acute pulmonary embolism in patients presenting pulmonary deterioration after hospitalisation for non-critical COVID-19. *Internal medicine journal*, 51(8), 1236–1242. <https://doi.org/10.1111/imj.15307>
- [163] Baccellieri, D., Bertoglio, L., Apruzzi, L., Ardita, V., D'Angelo, A., Bossi, M., Rinaldi, E., Bilman, V., Calvisi, S., Castagna, A., Galli, L., Landoni, G., Melissano, G., Querini, P. R., Tresoldi, M., De Cobelli, F., Zangrillo, A., Ciceri, F., & Chiesa, R. (2021). Incidence of deep venous thrombosis in COVID-19 hospitalized patients during the first peak of the Italian outbreak. *Phlebology*, 36(5), 375–383. <https://doi.org/10.1177/0268355520975592>
- [164] Barbar, S., Noventa, F., Rossetto, V., Ferrari, A., Brandolin, B., Perlati, M., De Bon, E., Tormene, D., Pagnan, A., & Prandoni, P. (2010). A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 8(11), 2450–2457. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>
- [165] Melazzini, F., Colaneri, M., Fumoso, F., Freddi, G., Lenti, M. V., Pieri, T. C., Piloni, D., Noris, P., Pieresca, C., Preti, P. S., Russo, M., Corsico, A., Tavazzi, G., Baldanti, F., Triarico, A., Mojoli, F., Bruno, R., Di Sabatino, A., & San Matteo Pavia COVID-19 Task Force (2021). Venous thromboembolism and COVID-19: a single center experience from an academic tertiary referral hospital of Northern Italy. *Internal and emergency medicine*, 16(5), 1141–1152. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02550-6>
- [166] Li, K., Fang, Y., Li, W., Pan, C., Qin, P., Zhong, Y., Liu, X., Huang, M., Liao, Y., & Li, S. (2020). CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *European radiology*, 30(8), 4407–4416. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6>
- [167] Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., Ginsberg, J. S., Kearon, C., Gent, M., Turpie, A. G., Bormanis, J., Weitz, J., Chamberlain, M., Bowie, D., Barnes, D., & Hirsh, J. (2000). Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer.

*Thrombosis and haemostasis*, 83(3), 416–420.

- [168] Gibson, N. S., Sohne, M., Kruij, M. J., Tick, L. W., Gerdes, V. E., Bossuyt, P. M., Wells, P. S., Buller, H. R., & Christopher study investigators (2008). Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*, 99(1), 229–234. <https://doi.org/10.1160/TH07-05-0321>
- [169] Le Gal, G., Righini, M., Roy, P. M., Sanchez, O., Aujesky, D., Bounameaux, H., & Perrier, A. (2006). Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of internal medicine*, 144(3), 165–171. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004>
- [170] NCSS 2020 Statistical Software (2020). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, [ncss.com/software/ncss](https://www.ncss.com/software/ncss).
- [171] European Center for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 25 May 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
- [172] Kline, J. A., Courtney, D. M., Kabrhel, C., Moore, C. L., Smithline, H. A., Plewa, M. C., Richman, P. B., O'Neil, B. J., & Nordenholz, K. (2008). Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 6(5), 772–780. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02944.x>
- [173] Klok, F. A., Kruij, M., van der Meer, N., Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., Kaptein, F., van Paassen, J., Stals, M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- [174] Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Fagot Gandet, F., Fafi-Kremer, S., Castelain, V., Schneider, F., Grunebaum, L., Anglés-Cano, E., Sattler, L., Mertes, P. M., Meziani, F., & CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*, 46(6). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>

- [175] Freund, Y., Drogrey, M., Miró, Ò., Marra, A., Féral-Pierssens, A. L., Penaloza, A., Hernandez, B., Beaune, S., Gorlicki, J., Vaittinada Ayar, P., Truchot, J., Pena, B., Aguirre, A., Fémy, F., Javaud, N., Chauvin, A., Chouihed, T., Montassier, E., Claret, P. G., Occelli, C., ... IMPROVING EMERGENCY CARE FHU Collaborators (2020). Association Between Pulmonary Embolism and COVID-19 in Emergency Department Patients Undergoing Computed Tomography Pulmonary Angiogram: The PEPCOV International Retrospective Study. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 27(9), 811–820. <https://doi.org/10.1111/acem.14096>
- [176] Germini, F., Zarabi, S., Eventov, M., Turcotte, M., Li, M., & de Wit, K. (2021). Pulmonary embolism prevalence among emergency department cohorts: A systematic review and meta-analysis by country of study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 19(1), 173–185. <https://doi.org/10.1111/jth.15124>
- [177] Tannous, P., Mukadam, Z., Kammari, C., Banavasi, H., & Soubani, A. O. (2016). Yield of computed tomography pulmonary angiogram in the emergency department in cancer patients suspected to have pulmonary embolism. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 9(4), 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2016.08.003>
- [178] Limkakeng, A. T., Glickman, S. W., Cairns, C. B., & Chandra, A. (2009). Unsuspected pulmonary embolism in observation unit patients. *The western journal of emergency medicine*, 10(3), 130–134.
- [179] van Dam, L. F., Kroft, L., van der Wal, L. I., Cannegieter, S. C., Eikenboom, J., de Jonge, E., Huisman, M. V., & Klok, F. A. (2020). Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease?. *Thrombosis research*, 193, 86–89. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.010>
- [180] García-Ortega, A., de la Rosa, D., Oscullo, G., Castillo-Villegas, D., López-Reyes, R., & Martínez-García, M. Á. (2021). Coagulation disorders and thromboembolic disease in COVID-19: review of current evidence in search of a better approach. *Journal of thoracic disease*, 13(2), 1239–1255. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-3062>

- [181] Mueller-Peltzer, K., Krauss, T., Benndorf, M., Lang, C. N., Bamberg, F., Bode, C., Duerschmied, D., Staudacher, D. L., & Zotzmann, V. (2020). Pulmonary artery thrombi are co-located with opacifications in SARS-CoV2 induced ARDS. *Respiratory medicine*, 172, 106135. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106135>
- [182] Trimaille, A., Curtiaud, A., Matsushita, K., Marchandot, B., Von Hunolstein, J. J., Sato, C., Leonard-Lorant, I., Sattler, L., Grunebaum, L., Ohana, M., Ohlmann, P., Jesel, L., & Morel, O. (2021). Acute Pulmonary Embolism in Patients with and without COVID-19. *Journal of clinical medicine*, 10(10), 2045. <https://doi.org/10.3390/jcm10102045>
- [183] Mansella, G., Keil, C., Nickel, C. H., Eken, C., Wirth, C., Tzankov, A., Peterson, C. J., Aujesky, D., & Bingisser, R. (2020). Delayed Diagnosis in Pulmonary Embolism: Frequency, Patient Characteristics, and Outcome. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 99(7), 589–597. <https://doi.org/10.1159/000508396>
- [184] Coco, A. S., & O'Gurek, D. T. (2012). Increased emergency department computed tomography use for common chest symptoms without clear patient benefits. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*, 25(1), 33–41. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2012.01.110039>
- [185] Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
- [186] Miniati, M., Cenci, C., Monti, S., & Poli, D. (2012). Clinical presentation of acute pulmonary embolism: survey of 800 cases. *PloS one*, 7(2), e30891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030891>
- [187] Fujieda, K., Nozue, A., Watanabe, A., Shi, K., Itagaki, H., Hosokawa, Y., Nishida, K., Tasaka, N., Satoh, T., & Nishide, K. (2021). Malignant tumor is the greatest risk factor for pulmonary embolism in hospitalized patients: a single-center study. *Thrombosis*

journal, 19(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00334-2>

- [188] Venkatesh, A. K., Kline, J. A., Courtney, D. M., Camargo, C. A., Plewa, M. C., Nordenholz, K. E., Moore, C. L., Richman, P. B., Smithline, H. A., Beam, D. M., & Kabrhel, C. (2012). Evaluation of pulmonary embolism in the emergency department and consistency with a national quality measure: quantifying the opportunity for improvement. *Archives of internal medicine*, 172(13), 1028–1032. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1804>
- [189] Crichlow, A., Cuker, A., & Mills, A. M. (2012). Overuse of computed tomography pulmonary angiography in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 19(11), 1219–1226. <https://doi.org/10.1111/acem.12012>
- [190] Kline, J. A., Garrett, J. S., Sarmiento, E. J., Strachan, C. C., & Courtney, D. M. (2020). Over-Testing for Suspected Pulmonary Embolism in American Emergency Departments: The Continuing Epidemic. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 13(1), e005753. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005753>
- [191] Al Dandan, O., Hassan, A., Alnasr, A., Al Gadeeb, M., AbuAlola, H., Alshahwan, S., Al Shammari, M., & Alzaki, A. (2020). The use of clinical decision rules for pulmonary embolism in the emergency department: a retrospective study. *International journal of emergency medicine*, 13(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12245-020-00281-1>
- [192] Bledsoe, J. R., Kelly, C., Stevens, S. M., Woller, S. C., Haug, P., Lloyd, J. F., Allen, T. L., Butler, A. M., Jacobs, J. R., & Elliott, C. G. (2021). Electronic pulmonary embolism clinical decision support and effect on yield of computerized tomographic pulmonary angiography: ePE-A pragmatic prospective cohort study. *Journal of the American College of Emergency Physicians open*, 2(4), e12488. <https://doi.org/10.1002/emp2.12488>
- [193] Buchanan, I., Teeples, T., Carlson, M., Steenblik, J., Bledsoe, J., & Madsen, T. (2017). Pulmonary Embolism Testing Among Emergency Department Patients Who Are Pulmonary Embolism Rule-out Criteria Negative. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 24(11), 1369–1376.

<https://doi.org/10.1111/acem.13270>

- [194] Tapson V. F. (2008). Acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*, 358(10), 1037–1052. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072753>
- [195] Douma, R. A., Mos, I. C., Erkens, P. M., Nizet, T. A., Durian, M. F., Hovens, M. M., van Houten, A. A., Hofstee, H. M., Klok, F. A., ten Cate, H., Ullmann, E. F., Büller, H. R., Kamphuisen, P. W., Huisman, M. V., & Prometheus Study Group (2011). Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Annals of internal medicine*, 154(11), 709–718. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002>
- [196] Lucassen, W., Geersing, G. J., Erkens, P. M., Reitsma, J. B., Moons, K. G., Büller, H., & van Weert, H. C. (2011). Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 155(7), 448–460. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00007>
- [197] Hendriksen, J. M., Lucassen, W. A., Erkens, P. M., Stoffers, H. E., van Weert, H. C., Büller, H. R., Hoes, A. W., Moons, K. G., & Geersing, G. J. (2016). Ruling Out Pulmonary Embolism in Primary Care: Comparison of the Diagnostic Performance of "Gestalt" and the Wells Rule. *Annals of family medicine*, 14(3), 227–234. <https://doi.org/10.1370/afm.1930>
- [198] Di Marca, S., Cilia, C., Campagna, A., D'Arrigo, G., Abd ElHafeez, S., Tripepi, G., Puccia, G., Pisano, M., Mastrosimone, G., Terranova, V., Cardella, A., Buonacera, A., Stancanelli, B., Zoccali, C., & Malatino, L. (2015). Comparison of Wells and Revised Geneva Rule to Assess Pretest Probability of Pulmonary Embolism in High-Risk Hospitalized Elderly Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(6), 1091–1097. <https://doi.org/10.1111/jgs.13459>
- [199] Caro-Codón, J., Lip, G., Rey, J. R., Iniesta, A. M., Rosillo, S. O., Castrejon-Castrejon, S., Rodriguez-Sotelo, L., Garcia-Veas, J. M., Marco, I., Martinez, L. A., Martin-Polo, L., Merino, C., Martinez-Cossiani, M., Buño, A., Gonzalez-Valle, L., Herrero, A., Lopez-de-Sa, E., & Merino, J. L. (2021). Prediction of thromboembolic events and mortality by the CHADS2 and the CHA2DS2-VASc in COVID-19. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac*

*pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 23(6), 937–947. <https://doi.org/10.1093/europace/euab015>

- [200] Whyte, M. B., Kelly, P. A., Gonzalez, E., Arya, R., & Roberts, L. N. (2020). Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 195, 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.025>
- [201] Bayes T. An essay toward solving a problem in the doctrine of chances. *Philos Trans R Soc Lond* 1764; 53: 370–418
- [202] Dronkers, C., van der Hulle, T., Le Gal, G., Kyrle, P. A., Huisman, M. V., Cannegieter, S. C., Klok, F. A., & Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease (2017). Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 15(5), 1040–1043. <https://doi.org/10.1111/jth.13654>
- [203] Zhang, L., Feng, X., Zhang, D., Jiang, C., Mei, H., Wang, J., Zhang, C., Li, H., Xia, X., Kong, S., Liao, J., Jia, H., Pang, X., Song, Y., Tian, Y., Wang, B., Wu, C., Yuan, H., Zhang, Y., Li, Y., ... Xie, M. (2020). Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*, 142(2), 114–128. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>
- [204] Miró, Ò., Jiménez, S., Mebazaa, A., Freund, Y., Burillo-Putze, G., Martín, A., Martín-Sánchez, F. J., García-Lamberechts, E. J., Alquézar-Arbé, A., Jacob, J., Llorens, P., Piñera, P., Gil, V., Guardiola, J., Cardozo, C., Mòdol Deltell, J. M., Tost, J., Aguirre Tejedo, A., Palau-Vendrell, A., LLauger García, L., ... Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm (SIESTA) network (2021). Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *European heart journal*, 42(33), 3127–3142. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab314>
- [205] Gómez, C. A., Sun, C. K., Tsai, I. T., Chang, Y. P., Lin, M. C., Hung, I. Y., Chang, Y. J., Wang, L. K., Lin, Y. T., & Hung, K. C. (2021). Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 11(1), 16025. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95512-7>



- [206] Wang, C., Zhang, H., Zhou, M., Cheng, Y., Ye, L., Chen, J., Wang, M., & Feng, Z. (2020). Prognosis of COVID-19 in patients with vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(19), 10279–10285. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202010\\_23252](https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23252)
- [207] Xiao, D., Tang, F., Chen, L., Gao, H., & Li, X. (2022). Cumulative Evidence for the Association of Thrombosis and the Prognosis of COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 819318. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.819318>