

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM
TIMISOARA**

**FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT IX – SURGERY I**

MÎȚU DIANA ALEXANDRA



PHD THESIS

**RISK STRATIFICATION AND PREDICTIVE MODELING OF
THROMBOEMBOLIC AND RESPIRATORY COMPLICATIONS IN
COVID-19**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator:

PROFESSOR HABIL MEDERLE OVIDIU ALEXANDRU, MD, PhD

Timișoara

2026

ABSTRACT

The present doctoral thesis, *Risk Stratification and Predictive Modeling of Thromboembolic and Respiratory Complications in COVID-19*, was developed from the observation that SARS-CoV-2 infection generated not only an acute infectious disease, but also a complex cardiopulmonary syndrome in which thrombosis, respiratory failure, endothelial dysfunction, inflammation, and post-acute sequelae frequently overlap. The thesis starts from a clinically relevant premise: in everyday internal medicine, emergency medicine, and intensive care practice, patients with COVID-19 or recent COVID-19 often present with nonspecific symptoms such as dyspnea, tachycardia, chest pain, hypoxemia, and fatigue, while the underlying pathology may range from viral pneumonia to pulmonary embolism, acute respiratory distress syndrome (ARDS), or post-COVID pulmonary dysfunction. This overlap complicates timely diagnosis and makes early risk stratification essential for choosing the proper level of monitoring, imaging, respiratory support, anticoagulation, and follow-up. The three studies included in the thesis were selected precisely because they examine this problem from complementary angles: mortality prediction in acute pulmonary embolism, outcomes and ventilatory strategies in long COVID patients with severe ARDS, and the diagnostic challenge of pulmonary embolism in a post-COVID patient.

The general part of the thesis places these studies within a broader scientific framework. COVID-19 is approached as a systemic disease with major vascular and respiratory consequences, not merely as an acute viral pneumonia. In the thesis, particular attention is given to the mechanisms of immunothrombosis, endothelial injury, pulmonary microvascular dysfunction, and persistent post-infectious pulmonary impairment, because these mechanisms help explain why thromboembolic and respiratory complications frequently coexist and influence one another. The literature review also emphasizes that long COVID should be understood as a clinical continuum extending beyond the acute phase, with a subset of patients remaining at risk for dyspnea, gas-exchange abnormalities, exercise limitation, and delayed thromboembolic events. From this perspective, the central argument of the thesis is that pulmonary embolism, severe respiratory failure, and post-COVID cardiopulmonary symptoms should not be interpreted as isolated entities, but as interconnected expressions of a broader vascular–respiratory continuum.

The main objective of the doctoral work was to investigate clinically useful methods for identifying high-risk patients with thromboembolic and respiratory complications associated with COVID-19. More specifically, the thesis aimed to determine whether routinely available emergency-department data could improve mortality prediction in pulmonary embolism, to characterize the outcomes and sequelae of long COVID patients with severe ARDS, and to illustrate the diagnostic difficulties posed by pulmonary embolism in the post-COVID setting. The broader translational goal was

to support more accurate bedside decision-making in environments where time, resources, and diagnostic certainty are often limited. In this sense, the thesis connects predictive modeling with practical clinical reasoning: it does not treat risk stratification as a purely statistical exercise, but as a tool intended to improve triage, therapeutic prioritization, and longitudinal surveillance in patients whose respiratory and thromboembolic risks frequently evolve together.

The first original study, *Predicting Mortality in Pulmonary Embolism: A Machine Learning Approach with External Validation in COVID-19 Patients*, examined whether machine-learning models can outperform conventional prognostic tools in acute pulmonary embolism. This retrospective observational study included 538 adult patients with CT-confirmed acute PE, of whom 415 formed the non-COVID development cohort and 123 formed the COVID-19 external validation cohort. The model was deliberately built using variables available in the emergency department, including PESI class, NT-proBNP, D-dimer, neutrophils, platelets, sepsis suspicion, PE site, obesity, residence, and heart failure grade. Three algorithms—Random Forest, XGBoost, and Support Vector Machine—were trained on the non-COVID cohort and then externally validated on the COVID-19 cohort. This design directly addressed a clinically important question: whether a single PE risk model remains reliable when applied to the biologically different setting of SARS-CoV-2 infection.

The results of this first study are central to the thesis. Overall in-hospital mortality in the full PE cohort was 18.41%, but mortality was substantially higher in the COVID-19 population (30.08%) than in the non-COVID population (14.93%). In univariate analysis, death was most strongly associated with sepsis and PESI class V, and was also linked to higher neutrophil counts, platelet counts, and NT-proBNP values. In the non-COVID cohort, the machine-learning models—especially XGBoost and Random Forest—showed better discrimination for in-hospital mortality than PESI alone, with AUCs of 0.864 and 0.834 compared with 0.725 for PESI class. However, when these same models were externally validated in the COVID-19 cohort, performance declined markedly: XGBoost reached an AUC of 0.635, Random Forest 0.614, PESI 0.584, and SVM showed no meaningful discrimination. The study therefore demonstrated both the potential and the limitation of ML-based risk prediction: models built from ED variables can improve mortality estimation in conventional PE, but their performance deteriorates in COVID-19 patients, indicating that disease-specific recalibration or refinement is needed before broader clinical implementation.

These findings are important not only because they compare prediction models, but also because they clarify the clinical profile of the patients who died. Non-survivors were not substantially older than survivors, and sex distribution was also similar between outcome groups, suggesting that early mortality was driven less by demographic variables alone and more by acute severity, biological stress, and the burden of associated complications. Patients who died were much more often classified in the highest PESI category, had greater need for both invasive and non-invasive ventilatory support,

and had markedly higher rates of sepsis during the emergency-department assessment. This pattern suggests that mortality in acute PE is shaped by a combination of embolic severity, cardiorespiratory decompensation, and systemic inflammatory burden, rather than by thrombotic burden in isolation. In this sense, the study reinforces the idea that PE in real-world emergency medicine is frequently a complex multisystem event rather than a single-organ diagnosis.

The choice to build the models exclusively from variables available during the emergency-department stay represents one of the main strengths of the study. The predictors were intentionally limited to information accessible at the point of first decision-making, including PESI class, NT-proBNP, D-dimer, neutrophils, platelets, sepsis suspicion, thrombus location, obesity, urban residence, and heart failure grade. This design makes the results especially relevant for frontline clinical practice, because the proposed models do not depend on data that become available only later during hospitalization. In practical terms, the study addressed the actual question faced by the emergency physician: among patients presenting with confirmed acute pulmonary embolism, which readily available features are most useful for estimating short-term mortality and deciding the appropriate level of care? By focusing on ED-collected data, the study preserved clinical realism and maintained direct translational value for triage, monitoring, and early therapeutic planning.

A second important contribution of the study lies in the fact that it did not stop at internal model development, but proceeded to external validation in a distinct COVID-19 cohort. This step is essential, because many predictive models perform well in the population in which they are created but lose accuracy when applied in a different clinical context. In the present study, the non-COVID cohort and COVID-19 cohort differed not only in baseline mortality, but also in case-mix. The COVID-19 group showed differences in heart failure class, obesity distribution, and especially thrombus localization, with significantly higher odds of distal, segmental, or subsegmental thrombus compared with the proximal thrombus pattern more typical of the non-COVID population. These findings are highly consistent with the idea that SARS-CoV-2 infection modifies the biology and clinical expression of pulmonary thrombosis through inflammation, endothelial injury, and immuno-thrombotic mechanisms. The poorer transportability of the models into the COVID-19 cohort should therefore not be interpreted as methodological failure, but rather as evidence that COVID-associated PE is a clinically distinct phenotype that cannot be fully captured by models trained in conventional PE populations.

The behavior of the models during external validation further illustrates this point. Although XGBoost remained the best-balanced model in the COVID-19 group, its sensitivity and specificity were only moderate, and the calibration parameters showed clear performance degradation. Random Forest preserved relatively high specificity, but at the cost of much lower sensitivity, which limits its usefulness when the goal is early recognition of high-risk patients. Moreover, when the triage threshold derived from the development cohort was applied directly to the COVID-19 group, no patients exceeded the

cutoff, indicating that the original operating point was not transferable under the observed case-mix shift. After cohort-specific recalibration, sensitivity increased, but specificity became very low, and the model still missed deaths despite classifying only a minority of patients as low risk. This is a particularly important result for the thesis, because it shows that predictive performance is not determined by AUC alone. In a clinical setting, a model must also preserve acceptable calibration and operational usefulness if it is to inform triage safely.

The individual predictors associated with mortality also deserve interpretation. The strong relationship between PESI class V and death confirms that the classical clinical severity profile remains relevant even in newer predictive frameworks. At the same time, the association of mortality with NT-proBNP emphasizes the role of right ventricular strain and hemodynamic stress, which remain central determinants of prognosis in acute PE. The significance of neutrophil count and platelet count broadens this picture by pointing toward the contribution of inflammatory and thrombo-inflammatory mechanisms. In the discussion of the paper, the neutrophil signal is linked to the possibility of NETosis and excessive formation of neutrophil extracellular traps, mechanisms that may be particularly relevant in infection-related thrombosis and COVID-associated immunothrombosis. The strong association with sepsis is equally important, because it situates PE within a broader acute systemic context: when PE develops in parallel with infection and inflammatory dysregulation, mortality risk appears to rise sharply. Taken together, these observations suggest that future risk models for PE—especially in COVID-19—should not rely only on classical hemodynamic and comorbidity variables, but should also incorporate biological markers reflecting inflammation and vascular injury.

From a practical point of view, the study supports the use of machine-learning models as decision-support tools, not as replacements for clinical judgment. In the non-COVID cohort, tree-based models clearly outperformed PESI, which suggests that non-linear interactions among laboratory and clinical variables contain prognostic information that conventional scores fail to capture. This may be especially useful in overcrowded emergency departments, where rapid decisions are required regarding admission to a standard ward, intermediate-care unit, or ICU. However, the reduced performance in the COVID-19 cohort also acts as a cautionary signal. It indicates that clinicians should not assume that a well-performing model automatically retains validity across different pathophysiological settings. Instead, the safest approach is to view predictive modeling as an evolving adjunct that must be recalibrated, prospectively validated, and interpreted within the biological context of the patient population under study.

Finally, this study provides a strong methodological and conceptual foundation for the entire doctoral thesis. It demonstrates that risk stratification in COVID-related disease cannot remain static. Classical scores such as PESI still have value, particularly as familiar and structured tools, but they do not fully capture the inflammatory and immunothrombotic complexity of PE in SARS-CoV-2 infection. At

the same time, machine-learning approaches offer genuine improvement in conventional PE, yet their decline in the COVID-19 cohort shows that model transportability is a major challenge. In this sense, the first study contributes more than a comparison between algorithms: it shows why the future of prognostic medicine in thromboembolic disease will likely depend on integrated, context-sensitive models capable of adapting to distinct cardiopulmonary phenotypes. This conclusion aligns directly with the broader thesis objective of improving risk stratification across the vascular–respiratory continuum of COVID-19 and long COVID. The second original study, *Outcomes, Sequelae, and Ventilatory Strategies in Long COVID Patients with Severe ARDS: A Retrospective Cohort Study*, explored the respiratory side of the thesis theme. This work focused on a highly severe and underrepresented subgroup: patients with long COVID who presented to the Emergency Department with very severe ARDS, defined by a PaO₂/FiO₂ ratio below 50 mmHg, and extensive pulmonary involvement. The cohort included 59 patients, all admitted between October 2021 and December 2022. Patients were stratified according to the initial non-invasive ventilatory strategy used before endotracheal intubation: HFNC-only, CPAP-only, or a combined HFNC + CPAP approach. The study aimed not only to compare short-term survival patterns across these strategies, but also to describe the broader clinical burden of severe post-COVID respiratory failure, including comorbidities, ICU course, and sequelae among survivors.

The findings of this study underscore the gravity of this clinical phenotype. ICU mortality in the cohort reached 85%, indicating that long COVID patients who progress to severe ARDS represent a distinctly high-risk population. Most patients were male, and the majority fell between 50 and 80 years of age. Age, comorbidity burden, and profound hypoxemia were the dominant prognostic determinants. Survivors and non-survivors both had multiple comorbidities, but mortality did not follow a perfectly linear pattern with comorbidity count, suggesting that the interaction between preexisting disease, respiratory reserve, and acute physiological decompensation is complex. When ventilatory strategies were compared, the CPAP-only group showed the highest observed survival, followed by HFNC-only, while the combined HFNC + CPAP group had the poorest outcomes. Among patients who ultimately required endotracheal intubation, survival also appeared numerically better in those previously treated with CPAP. However, these differences did not achieve statistical significance, and the authors interpreted them appropriately as hypothesis-generating rather than definitive.

The value of this study lies not only in the mortality data, but also in its clinical interpretation. It shows that severe respiratory deterioration in long COVID should not be treated as a routine extension of post-viral recovery. Instead, it appears to represent a severe and distinct phenotype characterized by diminished pulmonary reserve, high ICU mortality, and frequent long-term sequelae among survivors. The paper notes that survivors often remained burdened by persistent dyspnea, impaired pulmonary function, and reduced physical performance, which reinforces the thesis argument that respiratory recovery after COVID-19 is often incomplete and that discharge from intensive care is not equivalent to

biological resolution. The study also highlights the practical limitations of current evidence: standardized functional tests and validated symptom instruments were not systematically available in follow-up, and the retrospective single-center design limits generalizability. Even so, the work makes an important contribution by providing focused data on a population that remains poorly represented in the broader COVID literature.

The third paper, *Pulmonary embolism in a post-COVID-19 patient: a critical diagnostic challenge*, complements the two larger studies by shifting the focus from cohort-level prediction to individual diagnostic reasoning. The case involved a 70-year-old woman who had been discharged after SARS-CoV-2 infection and returned to the Emergency Department two weeks later with dyspnea, chest pain, and right lower-limb swelling. Imaging demonstrated complete thrombosis in the common femoral, popliteal, and small saphenous veins, while CT pulmonary angiography revealed extensive pulmonary embolism involving the pulmonary artery trunk, bilateral pulmonary arteries, and multiple lobar branches. Laboratory testing showed markedly elevated inflammatory markers and a very high D-dimer level. The patient received anticoagulation with fondaparinux followed by apixaban, improved clinically, and was discharged with a structured follow-up plan including serial Doppler ultrasound, repeated chest angio-CT, and internal medicine reassessment.

Although methodologically modest compared with the two cohort studies, this case report has important translational value within the thesis. Its central message is that post-COVID symptoms can conceal an acute thromboembolic event, especially when clinicians are inclined to attribute dyspnea, fatigue, and chest discomfort to long COVID alone. The paper explicitly emphasizes the overlap between post-COVID symptomatology and PE, warning that this overlap may delay diagnosis and treatment unless clinicians maintain a high index of suspicion. In the case described, the presence of right lower-limb edema, elevated D-dimer, and recent COVID history prompted timely imaging, which proved decisive. The case therefore illustrates, at the bedside level, one of the thesis's strongest overarching conclusions: persistent or newly worsening cardiopulmonary symptoms after COVID-19 should always trigger renewed assessment for PE, particularly when unilateral limb symptoms, pleuritic pain, or disproportionate desaturation are present.

When interpreted together, the three studies support a coherent and clinically meaningful doctoral argument. They show that COVID-19 and long COVID generate a vascular–respiratory continuum in which prognosis depends not on one isolated event, but on the interaction between thrombotic burden, respiratory severity, inflammatory milieu, comorbidity profile, and the timeliness of clinical recognition. The PE study shows that mortality prediction is feasible but context-sensitive, and that models trained in conventional PE do not automatically generalize to COVID-19. The ARDS study demonstrates that severe post-COVID respiratory decompensation carries exceptionally poor short-term prognosis and often leaves major sequelae in survivors. The case report shows how, at the

individual level, post-COVID recovery may be misleading unless pulmonary embolism remains actively considered. Together, these findings justify the thesis title and confirm the usefulness of examining thromboembolic and respiratory complications within a shared analytical framework rather than treating them as separate topics.

A major contribution of the thesis is therefore conceptual: it proposes that risk stratification in COVID-related disease must move beyond static, single-disease scoring systems and toward a more integrated approach. In acute PE, this means combining conventional scores with inflammatory markers, hemodynamic data, and predictive models that are explicitly recalibrated for the COVID context. In respiratory failure, it means recognizing that oxygenation indices, comorbidity burden, and clinical trajectory may be more relevant than rigid protocol adherence when choosing monitoring intensity or ventilatory support. In the post-COVID setting, it means acknowledging that persistent symptoms are not necessarily benign and that a structured diagnostic approach remains necessary even after apparent recovery from the initial infection. The thesis thus bridges emergency medicine, internal medicine, and critical care by offering a practical framework in which early risk assessment, careful reassessment, and continuity of follow-up are treated as parts of the same clinical responsibility.

The work also has direct therapeutic and management implications. The PE study reinforces the need for rapid emergency-department assessment and suggests that future ML-based decision aids may help determine whether patients require ward admission, intermediate monitoring, or ICU-level care. The ARDS study highlights the importance of timely escalation of respiratory support and suggests that CPAP may deserve further study in long COVID patients with severe hypoxemia, even though the current evidence does not prove superiority over HFNC. The case report supports structured post-discharge assessment and individualized thromboprophylaxis strategies in selected high-risk patients. In all three papers, the practical lesson is similar: accurate management depends on early recognition, because both thromboembolic disease and severe respiratory failure may worsen rapidly if initial warning signs are underestimated.

At the same time, the thesis remains appropriately aware of its limitations. All three studies are retrospective or case-based, and all come from a limited regional clinical context. The PE paper acknowledges the risks of overfitting and the reduced generalizability imposed by single-region recruitment and relatively few death events. The ARDS paper is limited by small sample size, lack of randomization, and the absence of uniform long-term functional assessment tools. The case report, by definition, cannot provide population-level inference. These limitations, however, do not diminish the scientific value of the thesis; rather, they define its contribution more precisely. The doctoral work offers clinically grounded evidence, hypothesis-generating signals, and a strong rationale for future multicenter prospective studies designed specifically around COVID-related thrombosis, post-COVID respiratory failure, and integrated prognostic modeling.

In conclusion, this thesis demonstrates that COVID-19 and long COVID should be approached as systemic cardiopulmonary conditions in which thromboembolic and respiratory complications frequently coexist, overlap clinically, and influence prognosis together. It shows that classical prognostic tools remain useful but are insufficient on their own in COVID-associated PE, that long COVID patients with severe ARDS represent an extremely high-risk population with major short- and long-term burden, and that pulmonary embolism remains a crucial differential diagnosis in post-COVID patients with persistent or worsening symptoms. The main personal and scientific contribution of the thesis lies in integrating predictive modeling, respiratory cohort analysis, and bedside diagnostic reasoning into one coherent framework for risk stratification and clinical decision-making in COVID-related and post-COVID cardiopulmonary disease. In this way, the thesis does not simply add three separate articles to the COVID-19 literature; it synthesizes them into a unified argument for earlier recognition, better triage, and more individualized follow-up of patients at the intersection of thrombosis and respiratory failure.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

DEPARTAMENTUL IX – CHIRURGIE I

MÎȚU DIANA ALEXANDRA



TEZĂ DE DOCTORAT

**STRATIFICAREA RISCULUI ȘI MODELAREA PREDICTIVĂ A
COMPLICAȚIILOR TROMBOEMBOLICE ȘI RESPIRATORII ÎN
COVID-19**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

PROFESOR UNIVERSITAR HABIL MEDERLE OVIDIU ALEXANDRU

Timișoara

2026

REZUMAT

Prezenta teză de doctorat, Stratificarea riscului și modelarea predictivă a complicațiilor tromboembolice și respiratorii în COVID-19, a fost elaborată pornind de la observația că infecția cu SARS-CoV-2 a generat nu doar o boală infecțioasă acută, ci și un sindrom cardiopulmonar complex, în care tromboza, insuficiența respiratorie, disfuncția endotelială, inflamația și sechelele post-acute se suprapun frecvent. Teza pornește de la o premisă cu relevanță clinică directă: în practica de zi cu zi a medicinei interne, medicinei de urgență și terapiei intensive, pacienții cu COVID-19 sau cu antecedente recente de COVID-19 se prezintă adesea cu simptome nespecifice, precum dispnee, tahicardie, durere toracică, hipoxemie și fatigabilitate, în timp ce substratul patologic poate varia de la pneumonie virală la embolie pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) sau disfuncție pulmonară post-COVID. Această suprapunere îngreunează diagnosticul la timp și face ca stratificarea precoce a riscului să fie esențială pentru alegerea nivelului adecvat de monitorizare, a investigațiilor imagistice, a suportului respirator, a anticoagulării și a urmăririi ulterioare. Cele trei studii incluse în teză au fost selectate tocmai pentru că analizează această problemă din perspective complementare: predicția mortalității în embolia pulmonară acută, evoluția și strategiile ventilatorii la pacienții cu long COVID și ARDS sever, precum și dificultatea diagnostică a emboliei pulmonare la un pacient post-COVID.

Partea generală a tezei încadrează aceste studii într-un context științific mai larg. COVID-19 este abordată ca o boală sistemică, cu consecințe vasculare și respiratorii majore, și nu doar ca o pneumonie virală acută. În teză, se acordă o atenție deosebită mecanismelor de imunotromboză, lezare endotelială, disfuncție microvasculară pulmonară și afectare pulmonară persistentă post-infecțioasă, deoarece aceste mecanisme ajută la explicarea motivului pentru care complicațiile tromboembolice și cele respiratorii coexistă frecvent și se influențează reciproc. Analiza literaturii subliniază, de asemenea, faptul că long COVID trebuie înțeles ca un continuum clinic ce se extinde dincolo de faza acută, o parte dintre pacienți rămânând expuși riscului de dispnee, anomalii ale schimbului gazos, limitare a capacității de efort și evenimente tromboembolice întârziate. Din această perspectivă, argumentul central al tezei este că embolia pulmonară, insuficiența respiratorie severă și simptomele cardiopulmonare post-COVID nu trebuie interpretate ca entități izolate, ci ca expresii interconectate ale unui continuum vascular–respirator mai larg.

Obiectivul principal al lucrării doctorale a fost investigarea unor metode cu utilitate clinică pentru identificarea pacienților cu risc înalt de complicații tromboembolice și respiratorii asociate COVID-19. Mai specific, teza și-a propus să determine dacă datele disponibile în mod curent în departamentul de urgență pot îmbunătăți predicția mortalității în embolia pulmonară, să caracterizeze evoluția și sechelele pacienților cu long COVID și ARDS sever și să ilustreze dificultățile de diagnostic generate

de embolia pulmonară în context post-COVID. Obiectivul translational mai larg a fost acela de a susține o luare a deciziilor clinice mai precisă la patul bolnavului, în medii în care timpul, resursele și certitudinea diagnostică sunt adesea limitate. În acest sens, teza conectează modelarea predictivă cu raționamentul clinic practic: nu tratează stratificarea riscului ca pe un exercițiu pur statistic, ci ca pe un instrument menit să îmbunătățească triajul, prioritizarea terapeutică și supravegherea longitudinală a pacienților la care riscurile respiratorii și tromboembolice evoluează frecvent împreună.

Primul studiu original, *Predicting Mortality in Pulmonary Embolism: A Machine Learning Approach with External Validation in COVID-19 Patients*, a evaluat dacă modelele de tip machine learning pot depăși performanța instrumentelor prognostice convenționale în embolia pulmonară acută. Acest studiu observațional retrospectiv a inclus 538 de pacienți adulți cu embolie pulmonară acută confirmată CT, dintre care 415 au constituit cohorta de dezvoltare non-COVID, iar 123 au constituit cohorta COVID-19 pentru validare externă. Modelul a fost construit deliberat utilizând variabile disponibile în departamentul de urgență, inclusiv clasa PESI, NT-proBNP, D-dimeri, neutrofile, trombocite, suspiciune de sepsis, localizarea emboliei pulmonare, obezitate, domiciliu și gradul insuficienței cardiace. Trei algoritmi — Random Forest, XGBoost și Support Vector Machine — au fost antrenați pe cohorta non-COVID și ulterior validați extern pe cohorta COVID-19. Acest design a răspuns direct unei întrebări clinice importante: dacă un singur model de risc pentru embolia pulmonară rămâne fiabil atunci când este aplicat în contextul biologic diferit al infecției cu SARS-CoV-2.

Rezultatele acestui prim studiu sunt centrale pentru teză. Mortalitatea intraspitalicească globală în întreaga cohortă cu embolie pulmonară a fost de 18,41%, însă mortalitatea a fost substanțial mai mare în populația COVID-19 (30,08%) decât în populația non-COVID (14,93%). În analiza univariată, decesul a fost asociat cel mai puternic cu sepsisul și cu clasa V PESI, fiind de asemenea corelat cu valori mai mari ale neutrofilelor, trombocitelor și NT-proBNP. În cohorta non-COVID, modelele de machine learning — în special XGBoost și Random Forest — au demonstrat o capacitate mai bună de discriminare a mortalității intraspitalicești decât PESI utilizat izolat, cu valori AUC de 0,864 și 0,834, comparativ cu 0,725 pentru clasa PESI. Totuși, atunci când aceleași modele au fost validate extern în cohorta COVID-19, performanța a scăzut semnificativ: XGBoost a atins o valoare AUC de 0,635, Random Forest de 0,614, PESI de 0,584, iar SVM nu a demonstrat o capacitate relevantă de discriminare. Studiul a evidențiat astfel atât potențialul, cât și limitele predicției riscului bazate pe machine learning: modelele construite din variabile disponibile în departamentul de urgență pot îmbunătăți estimarea mortalității în embolia pulmonară convențională, însă performanța lor se deteriorează la pacienții cu COVID-19, sugerând că este necesară o recalibrare specifică bolii sau o rafinare suplimentară înainte de implementarea clinică pe scară mai largă.

Aceste rezultate sunt importante nu doar pentru că compară modele predictive, ci și pentru că clarifică profilul clinic al pacienților care au decedat. Pacienții non-supraviețuitori nu au fost semnificativ

mai vârstnici decât supraviețuitorii, iar distribuția pe sexe a fost de asemenea similară între grupurile de evoluție, ceea ce sugerează că mortalitatea precoce a fost influențată mai puțin de variabilele demografice izolate și mai mult de severitatea acută, stresul biologic și povara complicațiilor asociate. Pacienții care au decedat au fost mult mai frecvent încadrați în categoria cea mai înaltă PESI, au necesitat mai des suport ventilator invaziv și non-invaziv și au prezentat rate semnificativ mai mari de sepsis încă din evaluarea din departamentul de urgență. Acest tipar sugerează că mortalitatea în embolia pulmonară acută este modelată de o combinație între severitatea embolică, decompensarea cardiorespiratorie și încărcătura inflamatorie sistemică, și nu doar de povara trombotică în sine. În acest sens, studiul întărește ideea că embolia pulmonară întâlnită în medicina de urgență reală este adesea un eveniment complex, multisistemic, și nu un diagnostic limitat la un singur organ.

Alegerea de a construi modelele exclusiv pe baza variabilelor disponibile în timpul șederii în departamentul de urgență reprezintă unul dintre principalele puncte forte ale studiului. Predictorii au fost limitați intenționat la informații accesibile în momentul primei decizii clinice, incluzând clasa PESI, NT-proBNP, D-dimeri, neutrofile, trombocite, suspiciunea de sepsis, localizarea trombului, obezitatea, domiciliul urban și gradul insuficienței cardiace. Acest design conferă rezultatelor o relevanță deosebită pentru practica clinică de primă linie, deoarece modelele propuse nu depind de date care devin disponibile abia ulterior, în timpul spitalizării. În termeni practici, studiul a abordat exact întrebarea cu care se confruntă medicul de urgență: dintre pacienții care se prezintă cu embolie pulmonară acută confirmată, care dintre caracteristicile disponibile imediat sunt cele mai utile pentru estimarea mortalității pe termen scurt și pentru stabilirea nivelului adecvat de îngrijire? Prin focalizarea pe datele colectate în departamentul de urgență, studiul a păstrat realismul clinic și și-a menținut valoarea translațională directă pentru triaj, monitorizare și planificare terapeutică precoce.

A doua contribuție importantă a studiului constă în faptul că nu s-a oprit la dezvoltarea internă a modelului, ci a mers mai departe către validarea externă într-o cohortă distinctă de pacienți COVID-19. Acest pas este esențial, deoarece multe modele predictive funcționează bine în populația în care au fost create, dar își pierd acuratețea atunci când sunt aplicate într-un context clinic diferit. În studiul de față, cohorta non-COVID și cohorta COVID-19 au diferit nu doar în privința mortalității de bază, ci și în ceea ce privește structura cazurilor. Grupul COVID-19 a prezentat diferențe legate de clasa insuficienței cardiace, distribuția obezității și mai ales localizarea trombului, cu o probabilitate semnificativ mai mare de trombi distali, segmentari sau subsegmentari, comparativ cu tiparul proximal mai caracteristic populației non-COVID. Aceste constatări sunt în deplin acord cu ideea că infecția cu SARS-CoV-2 modifică biologia și expresia clinică a trombozei pulmonare prin inflamație, lezare endotelială și mecanisme de imunotromboză. Prin urmare, transportabilitatea redusă a modelelor în cohorta COVID-19 nu trebuie interpretată ca un eșec metodologic, ci mai degrabă ca o dovadă că embolia pulmonară asociată COVID reprezintă un fenotip clinic distinct, care nu poate fi surprins complet de modele antrenate pe populații convenționale cu embolie pulmonară.

Comportamentul modelelor în timpul validării externe ilustrează suplimentar acest aspect. Deși XGBoost a rămas modelul cel mai bine echilibrat în grupul COVID-19, sensibilitatea și specificitatea sa au fost doar moderate, iar parametrii de calibrare au demonstrat o degradare clară a performanței. Random Forest a păstrat o specificitate relativ ridicată, dar în detrimentul unei sensibilități mult mai scăzute, ceea ce îi limitează utilitatea atunci când obiectivul este recunoașterea precoce a pacienților cu risc înalt. Mai mult, atunci când pragul de triaj derivat din cohorta de dezvoltare a fost aplicat direct grupului COVID-19, niciun pacient nu a depășit valoarea cutoff, ceea ce indică faptul că punctul operațional inițial nu era transferabil în condițiile modificării structurii cazurilor. După recalibrarea specifică noii cohorte, sensibilitatea a crescut, dar specificitatea a devenit foarte scăzută, iar modelul a continuat să omită decese, deși clasifica doar o minoritate dintre pacienți ca având risc redus. Acesta este un rezultat deosebit de important pentru teză, deoarece arată că performanța predictivă nu este determinată doar de AUC. În context clinic, un model trebuie să păstreze și o calibrare acceptabilă, precum și utilitate operațională, pentru a putea informa triajul în condiții de siguranță.

Predictorii individuali asociați cu mortalitatea merită de asemenea interpretați. Relația puternică dintre clasa V PESI și deces confirmă că profilul clasic de severitate clinică rămâne relevant chiar și în cadrul unor noi paradigme predictive. În același timp, asocierea mortalității cu NT-proBNP subliniază rolul stresului ventricular drept și al solicitării hemodinamice, care rămân determinanți centrali ai prognosticului în embolia pulmonară acută. Semnificația numărului de neutrofile și a numărului de trombocite lărgeste această perspectivă, indicând contribuția mecanismelor inflamatorii și trombo-inflamatorii. În discuția articolului, semnalul neutrofilic este corelat cu posibilitatea de NEToză și formarea excesivă de capcane extracelulare neutrofilice, mecanisme care pot fi deosebit de relevante în tromboza asociată infecției și în imunotromboza legată de COVID-19. Asocierea puternică cu sepsisul este la fel de importantă, deoarece plasează embolia pulmonară într-un context sistemic acut mai larg: atunci când embolia pulmonară se dezvoltă în paralel cu infecția și dereglarea inflamatorie, riscul de mortalitate pare să crească accentuat. Luate împreună, aceste observații sugerează că viitoare modele de risc pentru embolia pulmonară — în special în COVID-19 — nu ar trebui să se bazeze exclusiv pe variabilele clasice hemodinamice și de comorbiditate, ci ar trebui să integreze și markeri biologici care reflectă inflamația și lezarea vasculară.

Din punct de vedere practic, studiul susține utilizarea modelelor de machine learning ca instrumente de suport decizional, nu ca substitut al judecății clinice. În cohorta non-COVID, modelele bazate pe arbori de decizie au depășit clar performanța PESI, ceea ce sugerează că interacțiunile neliniare dintre variabilele clinice și de laborator conțin informație prognostică pe care scorurile convenționale nu o pot surprinde. Acest aspect poate fi deosebit de util în departamentele de urgență supraaglomerate, unde sunt necesare decizii rapide privind internarea într-o secție standard, într-o unitate de monitorizare intermediară sau în terapie intensivă. Cu toate acestea, performanța redusă în cohorta COVID-19 reprezintă și un semnal de avertizare. Ea arată că medicii nu ar trebui să presupună

că un model performant își păstrează automat validitatea în contexte fiziopatologice diferite. Cea mai sigură abordare este aceea de a considera modelarea predictivă un instrument complementar aflat în evoluție, care trebuie recalibrat, validat prospectiv și interpretat în contextul biologic al populației de pacienți studiate.

În final, acest studiu oferă o bază metodologică și conceptuală solidă pentru întreaga teză de doctorat. El demonstrează că stratificarea riscului în bolile asociate COVID-19 nu poate rămâne statică. Scorurile clasice, precum PESI, își păstrează utilitatea, în special ca instrumente familiare și structurate, dar nu surprind pe deplin complexitatea inflamatorie și imunotrombotică a emboliei pulmonare în infecția cu SARS-CoV-2. În același timp, abordările de tip machine learning aduc o îmbunătățire reală în embolia pulmonară convențională, însă declinul performanței lor în cohorta COVID-19 arată că transportabilitatea modelelor reprezintă o provocare majoră. În acest sens, primul studiu contribuie cu mai mult decât o simplă comparație între algoritmi: el arată de ce viitorul medicinei prognostice în boala tromboembolică va depinde probabil de modele integrate, sensibile la context, capabile să se adapteze unor fenotipuri cardiopulmonare distincte. Această concluzie se aliniază direct cu obiectivul general al tezei, acela de a îmbunătăți stratificarea riscului de-a lungul continuumului vascular-respirator din COVID-19 și long COVID.

Al doilea studiu original, Outcomes, Sequelae, and Ventilatory Strategies in Long COVID Patients with Severe ARDS: A Retrospective Cohort Study, a explorat componenta respiratorie a temei tezei. Această lucrare s-a concentrat asupra unui subgrup foarte sever și insuficient reprezentat: pacienții cu long COVID care s-au prezentat în Departamentul de Urgență cu ARDS foarte sever, definit printr-un raport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sub 50 mmHg, și cu afectare pulmonară extinsă. Cohorta a inclus 59 de pacienți, internați în intervalul octombrie 2021 – decembrie 2022. Pacienții au fost stratificați în funcție de strategia inițială de ventilație non-invazivă utilizată înainte intubației oro-traheale: doar HFNC, doar CPAP sau o abordare combinată HFNC + CPAP. Studiul și-a propus nu doar să compare tiparele de supraviețuire pe termen scurt între aceste strategii, ci și să descrie povara clinică mai largă a insuficienței respiratorii severe post-COVID, incluzând comorbiditățile, evoluția în ATI și sechelele pacienților supraviețuitori.

Rezultatele acestui studiu subliniază gravitatea acestui fenotip clinic. Mortalitatea în terapie intensivă a atins 85%, indicând faptul că pacienții cu long COVID care progresează către ARDS sever reprezintă o populație cu risc deosebit de înalt. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin, iar cei mai mulți s-au încadrat în intervalul de vârstă 50–80 de ani. Vârsta, povara comorbidităților și hipoxemia profundă au reprezentat principalii determinanți prognostici. Atât supraviețuitorii, cât și non-supraviețuitorii au prezentat multiple comorbidități, însă mortalitatea nu a urmat un tipar perfect liniar în raport cu numărul acestora, sugerând că interacțiunea dintre bolile preexistente, rezerva respiratorie și decompensarea fiziologică acută este complexă. În comparația strategiilor ventilatorii, grupul tratat

doar cu CPAP a înregistrat cea mai mare supraviețuire observată, urmat de grupul HFNC, în timp ce grupul cu abordare combinată HFNC + CPAP a avut cele mai nefavorabile rezultate. În rândul pacienților care au necesitat ulterior intubație orotraheală, supraviețuirea a părut numeric mai bună la cei tratați inițial cu CPAP. Totuși, aceste diferențe nu au atins semnificație statistică, iar autorii le-au interpretat în mod corect ca fiind generatoare de ipoteze, nu definitive.

Valoarea acestui studiu nu constă doar în datele privind mortalitatea, ci și în interpretarea sa clinică. El arată că deteriorarea respiratorie severă în long COVID nu trebuie tratată ca o simplă prelungire a recuperării post-virale. Dimpotrivă, pare să reprezinte un fenotip sever și distinct, caracterizat prin rezervă pulmonară diminuată, mortalitate foarte mare în ATI și sechele pe termen lung frecvente la supraviețuitori. Articolul menționează faptul că supraviețuitorii au rămas adesea cu dispnee persistentă, funcție pulmonară afectată și performanță fizică redusă, ceea ce întărește argumentul tezei conform căruia recuperarea respiratorie după COVID-19 este frecvent incompletă și că externarea din terapie intensivă nu echivalează cu rezoluția biologică a bolii. Studiul evidențiază și limitele practice ale dovezilor actuale: testele funcționale standardizate și instrumentele validate de evaluare a simptomelor nu au fost disponibile sistematic în urmărirea ulterioară, iar designul retrospectiv monocentric limitează generalizarea rezultatelor. Chiar și în aceste condiții, lucrarea aduce o contribuție importantă prin furnizarea unor date focalizate asupra unei populații insuficient reprezentate în literatura mai largă despre COVID.

Al treilea articol, Pulmonary embolism in a post-COVID-19 patient: a critical diagnostic challenge, completează cele două studii mai ample prin deplasarea accentului de la predicția la nivel de cohortă către raționamentul diagnostic individual. Cazul a vizat o pacientă de 70 de ani care fusese externată după infecția cu SARS-CoV-2 și care s-a prezentat din nou în Departamentul de Urgență, la două săptămâni distanță, cu dispnee, durere toracică și edem al membrului inferior drept. Investigațiile imagistice au evidențiat tromboză completă la nivelul venelor femurală comună, poplitee și safenă mică, iar angio-CT pulmonar a relevat o embolie pulmonară extinsă, implicând trunchiul arterei pulmonare, arterele pulmonare bilaterale și multiple ramuri lobare. Testele de laborator au arătat markeri inflamatori marcat crescuți și un nivel foarte ridicat al D-dimerilor. Pacienta a fost tratată anticoagulant cu fondaparinux, urmat de apixaban, a avut o evoluție clinică favorabilă și a fost externată cu un plan structurat de urmărire, incluzând ecografie Doppler seriată, repetarea angio-CT-ului toracic și reevaluare în serviciul de medicină internă.

Deși modest ca amploare metodologică în comparație cu cele două studii de cohortă, acest raport de caz are o valoare translațională importantă în cadrul tezei. Mesajul său central este că simptomele post-COVID pot ascunde un eveniment tromboembolic acut, în special atunci când clinicianul este înclinat să atribuie dispneea, fatigabilitatea și disconfortul toracic exclusiv long COVID-ului. Articolul subliniază explicit suprapunerea dintre simptomatologia post-COVID și embolia

pulmonară, avertizând că această suprapunere poate întârzia diagnosticul și tratamentul dacă medicii nu păstrează un nivel ridicat de suspiciune clinică. În cazul descris, prezența edemului membrului inferior drept, a D-dimerilor crescuți și a antecedentului recent de COVID au determinat efectuarea promptă a investigațiilor imagistice, care s-au dovedit decisive. Astfel, cazul ilustrează la nivelul practicii clinice una dintre cele mai puternice concluzii generale ale tezei: simptomele cardiopulmonare persistente sau nou agravate după COVID-19 trebuie să determine întotdeauna o reevaluare pentru embolie pulmonară, mai ales atunci când sunt prezente edemul unilateral al membrului, durerea pleuritică sau desaturarea disproporționată.

Interpretate împreună, cele trei studii susțin un argument doctoral coerent și relevant clinic. Ele arată că COVID-19 și long COVID generează un continuum vascular-respirator, în care prognosticul nu depinde de un singur eveniment izolat, ci de interacțiunea dintre povara trombotică, severitatea respiratorie, mediul inflamator, profilul de comorbidități și promptitudinea recunoașterii clinice. Studiul privind embolia pulmonară arată că predicția mortalității este posibilă, dar sensibilă la context, și că modelele antrenate pe embolia pulmonară convențională nu se generalizează automat la COVID-19. Studiul ARDS demonstrează că decompensarea respiratorie severă post-COVID are un prognostic pe termen scurt excepțional de nefavorabil și lasă frecvent sechele importante la supraviețuitori. Raportul de caz arată cum, la nivel individual, recuperarea post-COVID poate fi înșelătoare dacă embolia pulmonară nu rămâne activ în diagnosticul diferențial. Împreună, aceste constatări justifică titlul tezei și confirmă utilitatea examinării complicațiilor tromboembolice și respiratorii în cadrul unui model analitic comun, mai degrabă decât ca teme separate.

O contribuție majoră a tezei este, așadar, una conceptuală: propune ca stratificarea riscului în bolile asociate COVID-19 să depășească sistemele statice, centrate pe o singură boală, și să se orienteze către o abordare mai integrată. În embolia pulmonară acută, aceasta înseamnă combinarea scorurilor convenționale cu markeri inflamatori, date hemodinamice și modele predictive recalibrate explicit pentru contextul COVID. În insuficiența respiratorie, înseamnă recunoașterea faptului că indicii de oxigenare, povara comorbidităților și traiectoria clinică pot fi mai relevante decât aderarea rigidă la protocoale atunci când se decide intensitatea monitorizării sau strategia de suport ventilator. În contextul post-COVID, înseamnă acceptarea faptului că simptomele persistente nu sunt neapărat benigne și că este necesară o abordare diagnostică structurată chiar și după o aparentă recuperare din episodul infecțios inițial. În acest fel, teza creează o punte între medicina de urgență, medicina internă și terapia intensivă, oferind un cadru practic în care evaluarea precoce a riscului, reevaluarea atentă și continuitatea urmăririi clinice sunt tratate ca părți ale aceleiași responsabilități medicale.

Lucrarea are și implicații terapeutice și de management direct. Studiul privind embolia pulmonară întărește necesitatea unei evaluări rapide în departamentul de urgență și sugerează că viitoarele instrumente de suport decizional bazate pe machine learning ar putea ajuta la stabilirea

necesității internării în secție, a monitorizării intermediare sau a transferului în terapie intensivă. Studiul ARDS evidențiază importanța escaladării la timp a suportului respirator și sugerează că CPAP merită investigat în continuare la pacienții cu long COVID și hipoxemie severă, chiar dacă dovezile actuale nu demonstrează superioritatea sa față de HFNC. Raportul de caz susține evaluarea structurată post-externare și strategiile individualizate de tromboprofilaxie la anumiți pacienți cu risc crescut. În toate cele trei articole, lecția practică este similară: managementul corect depinde de recunoașterea precoce, deoarece atât boala tromboembolică, cât și insuficiența respiratorie severă se pot agrava rapid dacă semnalele de alarmă inițiale sunt subestimate.

În același timp, teza își recunoaște în mod adecvat limitele. Toate cele trei studii sunt retrospective sau bazate pe raport de caz și provin dintr-un context clinic regional relativ restrâns. Articolul despre embolia pulmonară recunoaște riscurile de overfitting și generalizarea limitată impusă de recrutarea dintr-o singură regiune și de numărul relativ redus de evenimente de tip deces. Articolul despre ARDS este limitat de dimensiunea mică a eșantionului, lipsa randomizării și absența unor instrumente uniforme de evaluare funcțională pe termen lung. Raportul de caz, prin definiție, nu poate oferi inferență la nivel populațional. Totuși, aceste limite nu diminuează valoarea științifică a tezei; dimpotrivă, îi definesc mai precis contribuția. Lucrarea doctorală oferă dovezi ancorate în practica clinică, semnale generatoare de ipoteze și un raționament solid pentru viitoare studii multicentrice prospective, concepute specific pentru tromboza asociată COVID-19, insuficiența respiratorie post-COVID și modelarea prognostică integrată.

În concluzie, această teză demonstrează că COVID-19 și long COVID trebuie abordate ca afecțiuni cardiopulmonare sistemice, în care complicațiile tromboembolice și cele respiratorii coexistă frecvent, se suprapun clinic și influențează împreună prognosticul. Ea arată că instrumentele prognostice clasice rămân utile, dar sunt insuficiente atunci când sunt utilizate izolat în embolia pulmonară asociată COVID, că pacienții cu long COVID și ARDS sever reprezintă o populație cu risc extrem de înalt și cu o povară majoră pe termen scurt și lung, și că embolia pulmonară rămâne un diagnostic diferențial esențial la pacienții post-COVID cu simptome persistente sau agravate. Principala contribuție personală și științifică a tezei constă în integrarea modelării predictive, a analizei de cohortă respiratorie și a raționamentului diagnostic la patul bolnavului într-un cadru coerent de stratificare a riscului și luare a deciziilor clinice în boala cardiopulmonară asociată COVID și post-COVID. În acest fel, teza nu adaugă pur și simplu trei articole separate la literatura despre COVID-19, ci le sintetizează într-un argument unitar pentru recunoaștere mai precoce, triaj mai bun și urmărire mai individualizată a pacienților aflați la intersecția dintre tromboză și insuficiență respiratorie.

