

Utilidad diagnóstica del dímero-D en el tromboembolismo pulmonar de pacientes COVID-19

DANIEL RAMOS S.*, SEBASTIÁN LUX F.*, EDUARDO BUSTAMANTE S.**,
EDUARDO SABBAGH P.*** y FRANCISCO ARANCIBIA H.****

Diagnostic utility of D-dimer in pulmonary thromboembolism in COVID-19 patients

Introduction: Increased D-dimer concentration in COVID-19 patients has been associated with greater severity and worse prognosis; however its role in predicting the diagnosis of pulmonary thromboembolism (PTE), is still uncertain. **Objective:** To evaluate the usefulness of plasma D-dimer in the diagnosis of PTE in patients with COVID-19. **Method:** Analytical observational study. COVID-19 patients who had a chest computed tomography angiography (CTA) were included. Clinical data, D-dimer plasma levels on admission and prior to CTA were recorded. The presence or absence of PTE was identified. **Results:** 163 patients were included, 37 (23%) presented PTE. After comparing the series of patients with PTE versus the series without PTE, no significant differences were found in clinical characteristics or mortality. There were significant differences in the plasma level of D-dimer prior to performing CTA (3,929 µg/L versus 1,912 µg/L; $p = 0.005$). The area under the D-dimer ROC curve for PTE prediction was 0.65. The best D-dimer cutoff point was 2.000 µg/L, with a low sensitivity and positive predictive value. The cutoff value with the best negative predictive value (NPV) was 900 µg/L (96%), which was better than the age-adjusted D-dimer cutoff strategy (NPV 90%). **Conclusion:** The discriminative ability of D-dimer to diagnose PTE was low. In contrast, D-dimer maintains a high negative predictive value to rule out PTE, which is higher than the value classically described in non-COVID patients.

Key words: Fibrin fragment D; Pulmonary embolism; COVID-19; computed tomography angiography; SARS-CoV-2.

Resumen

Introducción: El aumento de la concentración de dímero-D en pacientes COVID-19 se ha asociado a mayor gravedad y peor pronóstico; sin embargo, su rol en predecir el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP), aún es incierto. **Objetivo:** Evaluar la utilidad del dímero-D plasmático en el diagnóstico de TEP en pacientes con COVID-19. **Pacientes y Métodos:** Estudio observacional analítico. Se incluyó a pacientes COVID-19 que tenían una angiotomografía computada de tórax (AngioTAC). Se registraron datos clínicos, niveles plasmáticos de dímero-D de ingreso y previo al momento de realizar la AngioTAC. Se identificó la presencia o ausencia de TEP. **Resultados:** Se incluyeron 163 pacientes; 37(23%) presentaron TEP. Al comparar la serie de pacientes con TEP versus sin TEP, no se encontraron diferencias significativas en características clínicas, ni mortalidad. Hubo diferencias significativas en el nivel plasmático del dímero-D previo a realizar la AngioTAC (3.929 versus 1.912 µg/L; $p = 0,005$). El área bajo la curva ROC del dímero-D para TEP fue de 0,65. El mejor punto de corte del

* Becado Enfermedades Respiratorias, Instituto Nacional del Tórax.

** Internista, Hospital Militar.

*** Servicio de Radiología, Instituto Nacional del Tórax.

**** Broncopulmonar, Servicio Medicina Respiratoria, Instituto Nacional del Tórax.

dímero-D fue de 2.000 µg/L, con una baja sensibilidad y valor predictivo positivo. El valor de corte con el mejor valor predictivo negativo (VPN) fue de 900 µg/L (96%), el cual fue mejor que la estrategia de corte de dímero D ajustado por edad (VPN 90%). **Conclusión:** La capacidad discriminativa del dímero D para diagnosticar TEP fue baja. En cambio, el dímero D mantiene un alto valor predictivo negativo para descartar TEP, el cual es mayor al valor descrito clásicamente en los pacientes no COVID.

Palabras clave: Dímero-D; Tromboembolismo pulmonar; COVID-19; angiotomografía computada de tórax; SARS-CoV-2.

Introducción

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una infección que afecta a todo el organismo siendo el pulmón uno de los principales blancos del virus SARS-CoV-2. En este órgano se han descrito fenómenos de neumonía pudiendo llegar a falla respiratoria grave. También se han reportado complicaciones trombóticas más frecuentes que en neumonía no COVID, las cuales adiccionan gravedad y se asocian a morbilidad y mortalidad¹. Existen fenómenos de inflamación excesiva, activación plaquetaria, disfunción endotelial y ectasia sanguínea². Gran parte de los mecanismos de la falla respiratoria se explica por estos fenómenos de inmunotrombosis vascular^{3,4}. Se describe un estado proinflamatorio y de hipercoagulación con una marcada elevación del dímero-D, incluso en pacientes sin eventos tromboembólicos demostrados^{3,4}. El aumento de esta molécula en pacientes cursando cuadros agudos de COVID-19 se ha asociado a mayor gravedad, peor pronóstico y mortalidad⁵⁻⁸. Un estudio epidemiológico ha reportado un aumento en incidencia y prevalencia de eventos trombóticos arteriales y venosos en pacientes COVID-19⁹. En la actualidad aún no existe claridad de la utilidad del dímero-D para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) en este grupo de pacientes. El objetivo de la presente investigación es evaluar la utilidad de la concentración plasmática de dímero-D en el diagnóstico de TEP en pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Instituto Nacional del Tórax, Santiago, Chile.

Pacientes y Métodos

En este estudio observacional analítico, se incluyeron todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 confirmados por reacción de polimerasa en cadena para SARS-CoV-2 durante el periodo de abril 2020 a junio 2021 y que contaban con una angiotomografía computada de tórax (AngioTAC).

Los datos clínicos fueron obtenidos de la ficha clínica y de los informes radiológicos. Se

registraron datos demográficos, clínicos, de laboratorio, concentración plasmática de dímero-D al ingreso y previo al momento de realizar la AngioTAC (hasta 3 días). Además, se calcularon las escalas de riesgo de TEP de Wells y Padua. En el AngioTAC se identificó y registró la presencia o ausencia de TEP. En el análisis estadístico se utilizó: Prueba t-student, U-Mann Whithney o Chi-cuadrado. Estudios de exactitud diagnóstica (sensibilidad = S; especificidad = E; valor predictivo positivo = VPP; valor predictivo negativo = VPN; *Likelihood ratio* (+) = LR (+) y *Likelihood ratio* (-) = LR (-). Se realizó curva ROC, obteniendo el área bajo la curva de dímero-D para predicción de TEP y se determinó el mejor punto de corte de dímero-D. Se realizó corrección del nivel de corte del dímero-D para pacientes sobre 50 años (edad x 10 µg/L), y se evaluaron pruebas de exactitud diagnóstica. Este estudio fue autorizado por el Comité Ético-científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

Resultados

De un total de 163 pacientes con COVID-19 con AngioTAC de tórax, 37 (23%) pacientes presentaron TEP. La edad promedio fue de 53±14,6 años, el 64% eran hombres y las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la obesidad. Las principales indicaciones para realizar el AngioTAC fue alteración en los índices de oxigenación (63,8%) y aumento del dímero-D (36,2%). Al comparar el grupo de pacientes con TEP versus el grupo sin TEP, no se encontraron diferencias significativas en: edad, sexo, comorbilidades, exámenes de laboratorio, ni en las escalas clínicas de predicción de TEP (Tablas 1 y 2).

Con respecto al soporte de oxigenación no se observaron diferencias significativas en soporte con cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea. La mortalidad en pacientes con TEP comparado con los sin TEP no mostró diferencias significativas, 4/37 (10,8%) versus 11/126 (8,7%) respectivamente (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas de pacientes COVID-19 con y sin tromboembolismo pulmonar

	Con TEP (n = 37)	Sin TEP (n = 126)	p
Edad (años ± DE)	53,89 ± 14,57	53.89 ± 15,01	0,6
Masculino n (%)	23 (62,1)	81 (64,2)	0,81
Comorbilidades	n (%)	n (%)	
Sin comorbilidades	5 (13,5)	26 (20,6)	0,33
Hipertensión arterial	15 (40,5)	45 (35,7)	0,59
Obesidad	16 (43,2)	46 (36,5)	0,45
Diabetes mellitus 2	8 (21,6)	27 (21,4)	0,98
Enfermedad pulmonar	1 (2,7)	7 (5,5)	0,48
Asma	2 (5,4)	6 (4,7)	0,87
Enfermedad cardiovascular	2 (5,4)	6 (4,7)	0,87
Tabaquismo	1 (2,7)	16 (12,6)	0,08
Escala clínica predicción tromboembolismo			
Padua promedio (rango)	5 (4-8)	5 (1-8)	0,74
Wells promedio (rango)	3 (2-6)	3 (2-4)	0,62

TEP: Tromboembolismo pulmonar; DE= desviación estándar; p calculada para variables continuas de distribución normal con t Student y no paramétricas con U Mann-Withney, y variables categóricas con chi cuadrado.

Tabla 2. Exámenes de laboratorio, soporte de oxigenación y mortalidad de pacientes COVID-19 con y sin tromboembolismo pulmonar

	Con TEP (n = 37)	Sin TEP (n = 126)	p
Laboratorio	Promedio (rango)	Promedio (rango)	
Dimero D Basal (ug/L)	2.174 (1.168-8.032)	1.535 (855-4.430)	0,1
Dímero D AngioTAC (ug/L)	3.929 (1.398-8.330)	1.912 (975-4.111)	0,005
Delta Dímero D (ug/L)	1.450 (427-3.749)	1.107 (380-3.415)	0,67
Ferritina (ug/L)	1.385 (878-2.099)	1.162 (740-1.819)	0,28
Lactato deshidrogenasa (U/L)	408 (331-469)	332 (265-428)	0,56
Creatinina (mg/dL)	0,67 (0,51-0,88)	0,57 (0,45-0,82)	0,11
Protrombina (%)	75 (65-93)	83 (74-91)	0,08
Recuento absoluto neutrófilos*	9.000 (6.960-15.570)	7.500 (6.200-11.150)	0,4
Recuento absoluto linfocitos*	865 (524-1.632)	965 (612-1.435)	0,61
Razón Neutrófilo/Linfocito	9,75 (4,31-28,33)	8,71 (5,18-12,66)	0,33
Plaquetas*	345 (272-380)	284 (223-335)	0,09
Fibrinógeno (mg/dL)	445 (400-574)	508 (425-623)	0,33
Proteína C reactiva (mg/L)	70 (39-135)	74,5 (23-118)	0,41
Soporte oxigenación	n (%)	n (%)	
CNAF	4 (10,8)	29 (23%)	0,1
VMNI	5 (13,5)	9 (7.1%)	0,22
VMI	25 (67,5)	76 (60.4%)	0,47
ECMO	3 (8.2)	12 (9.5%)	0,79
Mortalidad			
Mortalidad Intrahospitalaria	4 (10,8%)	11 (8,7%)	0,7

*Células/ μ L; CNAF: cánula nasal de alto flujo, VMNI: ventilación mecánica no invasiva, VMI: ventilación mecánica invasiva, ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; p calculada para variables continuas de distribución normal con t Student y no paramétricas con U Mann-Withney, y variables categóricas con chi cuadrado.

En cambio, se encontraron diferencias significativas en la concentración de dímero-D previo al momento de realizar AngioTAC (3.929 $\mu\text{g/L}$ versus 1.912 $\mu\text{g/L}$ respectivamente; $p = 0,005$). El área bajo la curva ROC de la concentración dímero D para predicción de TEP fue de 0,65, $\text{IC}_{95\%}$, 0,54-0,75 (Figura 1). El mejor punto de corte del dímero-D fue de 2.000 $\mu\text{g/L}$, con una $S = 65\%$, $E = 52\%$, $\text{VPP} = 29\%$, $\text{VPN} = 84\%$, $\text{LR}(+) = 1,3$ y $\text{LR}(-) = 0,6$. El valor de corte con el mejor VPN fue de 900 $\mu\text{g/L}$, $S = 97\%$, $E = 18\%$, $\text{VPP} = 26\%$, $\text{VPN} = 96\%$ (Tabla 3). Se realizó corrección del nivel de corte de dímero-D para los pacientes mayores de 50 años. Se estratificó en primera instancia bajo y sobre 50 años, evaluados frente al valor fijo de dímero-D de 900 $\mu\text{g/L}$, obteniendo excelentes VPN para TEP (100% y 94% respectivamente). Posteriormente se analizó el rendimiento de predicción de TEP con cortes de dímero-D ajustados por edad, lo que mostro una disminución de VPN a 90% (Ta-

bla 4). Los casos de TEP fueron más frecuentes a nivel subsegmentario 27 (73%) casos, y bilaterales, 15 (40,5%) casos.

Discusión

Nuestro estudio muestra que la concentración de dímero-D fue significativamente más alta en los pacientes COVID-19 con TEP. Sin embargo, la capacidad discriminativa para diagnosticar TEP fue baja. En la actualidad se ha reportado niveles disímiles de dímero-D para el diagnóstico de TEP en COVID-19, que van entre 1.394 $\mu\text{g/L}$ con 95% de sensibilidad y 71% de especificidad¹⁰ hasta 4.800 $\mu\text{g/L}$ con 75% de sensibilidad y 78% de especificidad¹¹ (Tabla 5). Tal variabilidad del punto de corte de dímero D reportados nos muestra que no existe una concentración definida que nos oriente al diagnóstico de TEP en COVID-19. El gran aporte de la concentración de dímero D

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, *likelihood ratio* (+) y *likelihood* (-) de diferentes niveles de dímero D reportados desde curva ROC

Corte de dímero D ($\mu\text{g/L}$)	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	LR+	LR-
500	97	7	24	90	1,04	0,43
600	97	1	24	92	1,08	0,3
700	97	13	25	94	1,11	0,23
800	97	16	25	95	1,5	0,22
900	97	18	26	96	1,18	0,17
1.000	86	25	25	86	1,15	0,56
1.500	73	39	26	83	1,2	0,69
2.000	65	52	29	84	1,35	0,67
3.000	57	65	32	84	1,63	0,66

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, LR+: *likelihood ratio* (+), LR-: *likelihood ratio* (-).

Tabla 4. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cortes de dímero de 900 $\mu\text{g/L}$ en muestra total del estudio, pacientes bajo y sobre 50 años, y nivel de corte ajustado por edad sobre los 50 años (edad x 10 $\mu\text{g/L}$)

Muestra del estudio	n	Corte dímero D ($\mu\text{g/L}$)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Toda la muestra	163	900	97	18	26	96
< 50 años	54	900	100	18	32	100
> 50 años	109	900	95	18	22	94
> 50 años	109	Edad x 10	95	11	20	90

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Tabla 5. Área bajo la curva ROC, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de diferentes cortes de dímero D para el diagnóstico de TEP en COVID-19

Estudio	AUC Dímero D / TEP	Corte Dímero D $\mu\text{g/L}$	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
Alonso-Fernandez y cols ²³	0,68	2.000	87	40	59	75
Cerda y cols ²⁴	0,87	2.036	75	69	-	-
Kamnietzky y cols ¹⁰	-	1.394	95	71	-	-
Leonard-Lorant y cols ²⁵	-	2.660	100	67	-	-
Loffi y cols ²⁶	0,68	2.370	70	62	-	-
Mouhat y cols ²⁷	0,88	2.590	83	84	73	90
Ooi y cols ²⁸	0,75	2.247	72	74	-	-
Planquette y cols ²⁹	-	1.500	75	65	11,6	97,8
Ramadan y cols ³⁰	-	2.000	78	67	-	-
Taccone y cols ³¹	0,9	3.647	75	92	-	-
Ventura-Díaz y cols ³²	0,76	2.903	81	59	-	-
Whyte y cols ¹¹	0,77	4.800	75	78	-	-

AUC: área bajo la curva, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

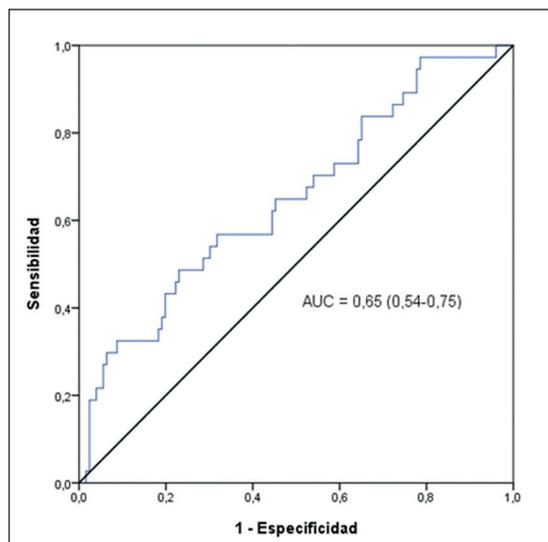


Figura 1. Curva ROC calculada para Dímero D y predicción de tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID-19.

es su alto valor predictivo negativo. En la era pre COVID-19 Parent y cols. el año 2007 ya habían demostrado que un valor de dímero D \leq a 500 $\mu\text{g/L}$ puede descartar con seguridad TEP en pacientes de bajo riesgo¹² y a posterior revisado por otros autores¹³. En nuestra experiencia un nivel de dímero-D \leq 900 $\mu\text{g/L}$ tiene un alto VPN para descartar TEP. El estudio realizado por Ar-

tifoni y cols.¹⁴ reporta que un nivel de dímero-D bajo 1.000 $\mu\text{g/L}$ presenta un VPN de 98% para TEP. Estos hallazgos corroboran el excelente valor predictivo negativo del dímero-D para el descarte del TEP, pero con un valor de corte del doble que clásicamente se describe en pacientes no COVID. Righini y cols.¹⁵ el año 2014 corroboraron que el ajuste de corte de dímero-D por edad en los pacientes sobre 50 años mejoraba el estudio predictivo de TEP, mediante la fórmula de edad x 10 $\mu\text{g/L}$. Hemos realizado dicho análisis, obteniendo un VPN menor que a la estrategia definida para un valor fijo de 900 $\mu\text{g/L}$ de dímero-D, VPN 90% versus 96%, respectivamente. El buen VPN para un nivel de corte fijo de 900 $\mu\text{g/L}$, se mantiene tanto para los pacientes bajo y sobre 50 años, VPN 100% y 94%, respectivamente. Estos hallazgos deben ser corroborados en estudios prospectivos. La prevalencia de TEP en nuestro estudio fue del 23% y no tuvo impacto significativo en la mortalidad (10,8% con TEP versus 8,7% sin TEP, $p = 0,7$). Otras investigaciones han reportado una diferencia importante en la prevalencia de TEP, que va desde 8,3%¹⁶ hasta 61,5%¹⁷, y de una mortalidad de 9,4%¹⁸ a 69%¹⁷. A la luz de nuestros resultados, siendo la mayoría de los TEP subsegmentarios, se logra explicar en parte que no existe diferencia significativa en la mortalidad observada. Esto extrapolado de pacientes no COVID-19, en los cuales se ha objetivado que aquellos con TEP subsegmentarios,

no tienen mayor impacto en mortalidad, incluso se cuestiona el real beneficio de anticoagular si es que no se acompaña de trombosis venosa profunda¹⁹⁻²¹. Sin embargo, en pacientes COVID-19, aún no existen suficientes experiencias reportadas para lograr concluir lo previamente descrito.

Respecto a las escalas de riesgo de predicción de TEP, en nuestro estudio fueron evaluados las escalas de Wells y Padua. Estas escalas no lograron discriminar el riesgo clínico de predicción de TEP en pacientes COVID-19. En la revisión sistémica realizada por Rindi y cols.²², se concluye que la escala de Wells no logra discriminar el riesgo de desarrollo de TEP, esto explicado desde la fisiopatología del COVID-19. Esta enfermedad presenta una alta tasa de eventos tromboticos intrapulmonares, no siendo explicados los eventos de TEP por una trombosis venosa profunda subyacente, siendo este factor uno de los principales elementos pesquisados por la escala de Wells. Con relación a la escala de Padua, existen pocas experiencias reportadas, sin lograr tener claridad respecto a su utilidad. Sin embargo, creemos que su utilidad es limitada por las mismas razones expuestas que en el caso de la escala de Wells.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que corresponde a una investigación observacional retrospectiva y que se ha realizado en un solo centro. Sólo incluye pacientes hospitalizados, excluyendo aquellos que consultan en el servicio de urgencias. Como fortalezas destacamos el diagnóstico a través de reacción de polimerasa en cadena, logrando homogeneizar el diagnóstico de COVID-19, y que todos los pacientes con sospecha de TEP contaron con el estudio de AngioTAC.

En conclusión, el dímero-D sigue teniendo un alto valor predictivo negativo para TEP. Reportamos un punto de corte de 900 µg/L para descarte de TEP, más alto que el reportado para pacientes no COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. TANG N, LI D, WANG X, SUN Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844-7.
2. BIKDELI B, MADHAVAN MV, JIMENEZ D, CHUICH T, DREYFUS I, DRIGGIN E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75: 2950-73.
3. ACKERMANN M, VERLEDEN SE, KUEHNEL M, HAVERICH A, WELTE T, LAENGER F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120-8.
4. MCGONAGLE D, BRIDGEWOOD C, MEANEY JFM. A tricompartamental model of lung oxygenation disruption to explain pulmonary and systemic pathology in severe COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021; 9: 665-72.
5. YAO Y, CAO J, WANG Q, SHI Q, LIU K, LUO Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* 2020; 8: 49.
6. YU H-H, QIN C, CHEN M, WANG W, TIAN D-S. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thrombosis Research* 2020; 195: 219-25.
7. ZHANG L, YAN X, FAN Q, LIU H, LIU X, LIU Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1324-9.
8. POUDEL A, POUDEL Y, ADHIKARI A, ARYAL BB, DANGOL D, BAJRACHARYA T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS ONE* 2021; 16: e0256744.
9. TAN BK, MAINBOURG S, FRIGGERI A, BERTOLLETTI L, DOUPLAT M, DARGAUD Y, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax* 2021; 76: 970-9.
10. KAMINETZKY M, MOORE W, FANSIWALA K, BABB JS, KAMINETZKY D, HORWITZ LI, et al. Pulmonary Embolism at CT Pulmonary Angiography in Patients with COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2: e200308.
11. WHYTE MB, KELLY PA, GONZALEZ E, ARYA R, ROBERTS LN. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020; 195: 95-9.
12. PARENT F, MAÎTRE S, MEYER G, RAHERISON C, MAL H, LANCAR R, et al. Diagnostic value of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism: Results from a multicentre outcome study. *Thrombosis Research* 2007; 120: 195-200.
13. PULIVARTHI S, GURRAM MK. Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci*. 2014; 6 (10): 491-9.
14. ARTIFONI M, DANIC G, GAUTIER G, GICQUEL P, BOUTOILLE D, RAFFI F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 211-6.
15. RIGHINI M, VAN ES J, DEN EXTER PL, ROY PM, VERSCHUREN F, GHUYSEN A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism:

- the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014; 311 (11): 1117-24.
16. FAUVEL C, WEIZMAN O, TRIMAILLE A, MIKA D, POMMIER T, PACE N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study s. f.:11.
 17. CONTOU D, CLAUDINON A, PAJOT O, MICAELO M, LONGUET FLANDRE P, DUBERT M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 119.
 18. BENITO N, FILELLA D, MATEO J, FORTUNA AM, GUTIERREZ-ALLIENDE JE, HERNANDEZ N, et al. Pulmonary Thrombosis or Embolism in a Large Cohort of Hospitalized Patients With Covid-19. *Front Med* 2020; 7: 557.
 19. GARCÍA-SANZ MT, PENA-ÁLVAREZ C, LÓPEZ-LANDEIRO P, BERMO-DOMÍNGUEZ A, FONTÚRBEL T, GONZÁLEZ-BARCALA FJ. Symptoms, location and prognosis of pulmonary embolism. *Rev Port Pneumol*. 2014; 20 (4): 194-9.
 20. STEIN PD, GOODMAN LR, HULL RD, DALEN JE, MATTA F. Diagnosis and Management of Isolated Subsegmental Pulmonary Embolism: Review and Assessment of the Options. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012; 18: 20-26.
 21. CARRIER M, KLOK FA. Symptomatic subsegmental pulmonary embolism: to treat or not to treat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017 (1): 237-41.
 22. RINDI LV, AL MOGHAZI S, DONNO DR, CATALDO MA, PETROSILLO N. Predictive scores for the diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19: A systematic review. *Int J Infect Dis*. 2022; 115: 93-100.
 23. ALONSO-FERNÁNDEZ A, TOLEDO-PONS N, COSÍO BG, MILLÁN A, CALVO N, RAMÓN L, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study. *PLoS One*. 2020; 15 (8): e0238216.
 24. CERDÀ P, RIBAS J, IRIARTE A, MORA-LUJÁN JM, TORRES R, DEL RÍO B, et al. Blood test dynamics in hospitalized COVID-19 patients: Potential utility of D-dimer for pulmonary embolism diagnosis. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243533.
 25. LÉONARD-LORANT I, DELABRANCHE X, SÉVERAC F, HELMS J, PAUZET C, COLLANGE O, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*. 2020; 296 (3): E189-E191.
 26. LOFFI M, REGAZZONI V, TOSELLI M, CEREDA A, PALMISANO A, VIGNALE D, et al. Incidence and characterization of acute pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A multicenter Italian experience. *PLoS One*. 2021; 16 (1): e0245565.
 27. MOUHAT B, BESUTTI M, BOUILLER K, GRILLET F, MONNIN C, ECARNOT F, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020; 56 (4): 2001811.
 28. OOI MWX, RAJAI A, PATEL R, GEROVA N, GODHAMGAONKAR V, LIONG SY. Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography - Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer. *Eur J Radiol*. 2020; 132: 109336.
 29. PLANQUETTE B, LE BERRE A, KHIDER L, YANNOUTSOS A, GENDRON N, DE TORCY M, et al. Prevalence and characteristics of pulmonary embolism in 1042 COVID-19 patients with respiratory symptoms: A nested case-control study. *Thromb Res*. 2021; 197: 94-9.
 30. RAMADAN L, KOZIATEK CA, CALDWELL JR, PECORIELLO J, KUHNER C, SUBAIYA S, LEE DC. Pulmonary thromboembolism in COVID-19: Evaluating the role of D-dimer and computed tomography pulmonary angiography results. *Am J Emerg Med*. 2021; 46: 786-7.
 31. TACCONE FS, GEVENOIS PA, PELUSO L, PLETCHETTE Z, LHEUREUX O, BRASSEUR, A, et al. Higher Intensity Thromboprophylaxis Regimens and Pulmonary Embolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Med*. 2020; 48 (11): e1087-90.
 32. VENTURA-DÍAZ S, QUINTANA-PÉREZ JV, GIL-BORONAT A, HERRERO-HUERTAS M, GOROSPE-SARASÚA L, MONTILLA J, et al. A higher D-dimer threshold for predicting pulmonary embolism in patients with COVID-19: a retrospective study. *Emerg Radiol*. 2020; 27 (6): 679-9.

Correspondencia a:

Dr. Daniel Ramos Soto

Instituto Nacional del Tórax

Avda. José M. Infante 717, Providencia,

Santiago, Chile

Email: diramoss@gmail.com