

Utilidad del dímero D en el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en los pacientes con COVID-19 en urgencias: estimación de su capacidad discriminativa, sensibilidad y especificidad

Usefulness of D-dimer concentration in the diagnosis of pulmonary thromboembolism in patients with COVID-19 in the emergency department: estimating its discriminative capacity, sensitivity, and specificity

Cristóbal Manuel Rodríguez-Leal¹, Laura García-del-Salto², José Luis Coperías³, Lorena Sanmartín-Fenollera³, Patricia Fraga-Rivas², Martín Sebastián Ruiz-Grinspan¹

La COVID-19 es una enfermedad con un espectro clínico muy amplio. Entre sus posibles manifestaciones se encuentra el tromboembolismo pulmonar (TEP), que es 5 veces más frecuente que en la población general^{1,2}. En los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), es complejo determinar si la dificultad respiratoria en los pacientes con COVID-19 es por la afectación del parénquima pulmonar o existe un TEP asociado. El dímero D (DD) es el biomarcador de elección para identificar a los pacientes con disnea en los que debe hacerse una tomografía computarizada (TC) torácica para descartar TEP. Sin embargo, este biomarcador puede estar aumentado en pacientes con COVID-19 sin TEP³. El objetivo de este estudio es determinar el área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR) del DD para el diagnóstico de TEP en los pacientes con COVID-19 confirmado y sospecha de TEP en el SUH, así como determinar el punto de decisión con mayor sensibilidad para su despistaje.

Se realizó un estudio unicéntrico caso-control retrospectivo de pacientes mayores de 18 años atendidos en urgencias de un hospital de primer nivel con diagnóstico confirmado de COVID-19 en los 30 días previos o 7 días posteriores a la visita índice (resultado positivo de reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real, test antigénico –Panbio™ Abbott COVID-19 Ag Rapid Test– o IgM de alto rendimiento, Liaison® SARS-CoV-2 IgM Diasorin) y realización de una TC con

contraste de arterias pulmonares (TC-TEP, modelo Siemens Somatom Sensation 40, medio de contraste Omnipaque® 300 –iohexol–) en las primeras 48 horas de ingreso. Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes que cumplían estos criterios de inclusión, desde el 1 de marzo de 2020 hasta el 1 de febrero de 2021. Los casos se definieron como pacientes con TEP, los controles fueron pacientes en los que se descartó TEP. Se recogió edad, sexo, valor del DD (ng/mL de unidades equivalentes de fibrinógeno, FEU –INNOVANCE® D-Dimer Assay Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania–), y existencia de TEP. Se elaboró la curva COR empírica para estimar el ABC, y se exploró la precisión de la estimación para el punto de mayor sensibilidad mediante una aproximación bayesiana con un modelo conjugado beta-binomial y un *a priori* informativo tomado de un reciente metaanálisis⁵. En caso de hallar un punto de decisión por debajo de 1.000 ng/ml, se previó un análisis del subgrupo de mayor edad al punto de decisión general⁴. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para la estimación mediante una aproximación bayesiana con un *a priori* no informativo y mediante una aproximación frecuentista (método de Clopper-Pearson). Todas las estimaciones se proporcionaron con un intervalo de seguridad del 95% y su correspondiente valor de *p*, con un nivel de significación estadística de 0,05. El tamaño de la muestra se basó en una potencia del 80%, una sensibilidad esperada en torno al 0,98 y una especificidad de 0,55 y se estimó en 23 casos y 38 controles. El análisis de los datos se llevó a cabo con el programa R 4.0.3. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Universidad Francisco de Vitoria (25/2021).

La Figura 1 es el flujograma de inclusión. La mediana de edad fue 63 años (49-73). El 50% fueron mujeres y la mediana de DD fue 2.390 (1.118-6.620). En el análisis univariante, el DD fue mayor en los casos ($p = 0,0024$). En la Figura 2a se muestra la curva de COR empírica. El ABC estimada fue 0,77 (IC 95%: 0,67-0,87), con un punto de decisión para la máxima sensibilidad de 690 ng/ml. Con este umbral se habrían evitado 5 TC en comparación con el punto de decisión recomendado de 500 ng/ml. En el subgrupo de pacientes ≥ 69 años (47 pacientes, 11 con TEP, Figura 2b) el ABC fue de 0,87 (IC 95%: 0,75-0,98), con un punto de decisión de máxima sensibilidad de 2.370 ng/mL. Con este umbral, en este subgrupo se habrían evitado 18 TC. La precisión de las estimaciones de la sensibilidad y la especificidad está reflejada en la Tabla 1, así como el análisis de sensibilidad.

El DD tiene un poder discriminador aceptable para el diagnóstico de TEP en pacientes con COVID-19. En este trabajo, el umbral para una sensibilidad de 1 se establece en 690 ng/mL para población general, y en 2.370 ng/mL para población más añosa. Este aumento del umbral clásico del DD, establecido generalmente en 500 ng/ml⁴, es similar a estudios previos^{2,7-10} que sugieren valores entre 1.000 y 2.903 ng/ml para cualquier edad, con una sensibilidad estimada que oscila entre 0,8-0,85. En otros estudios, el criterio elegido fue

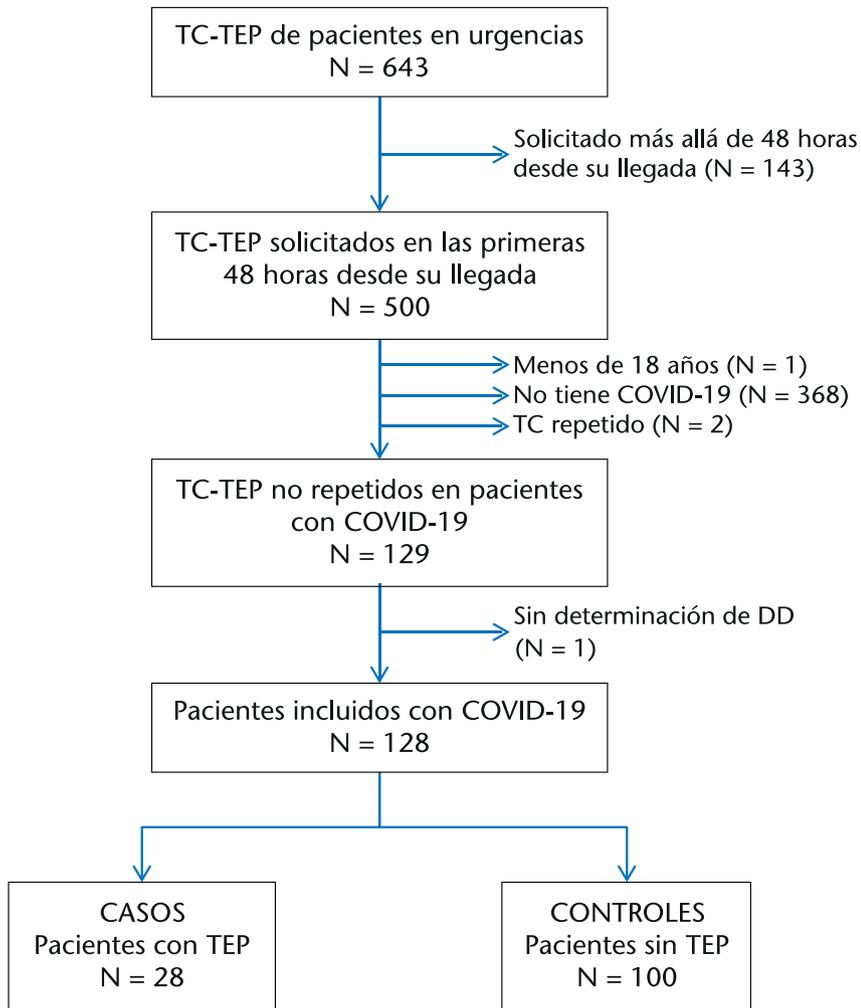


Figura 1. Flujograma de inclusión.
TEP: tromboembolismo pulmonar; DD: dímero D; TC: tomografía computarizada.

el índice de Youden⁷⁻⁹. Consideramos que esta elección no es adecuada para un procedimiento de cribado, porque proporciona una proporción de falsos negativos no deseable, un

valor negativo debe dar la suficiente seguridad para no necesitar realizar una TC¹¹.

El ABC obtenida para población general es similar al obtenido en

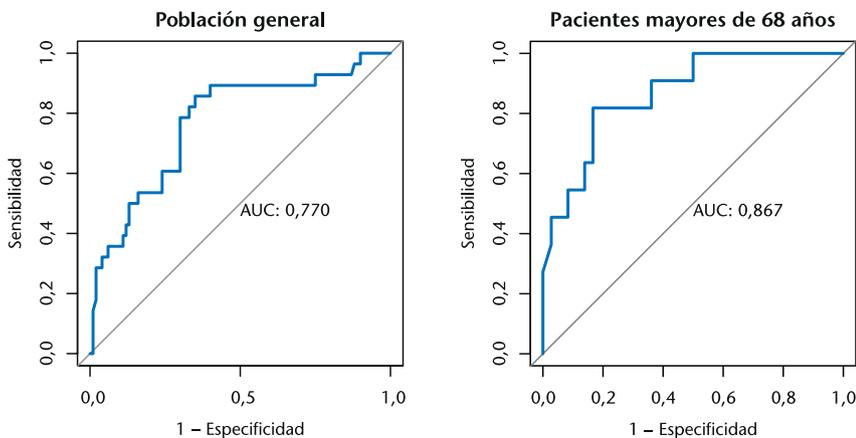


Figura 2. Curvas COR empíricas.

otras investigaciones^{9,12,13}. Respecto a la validez del DD en población más añosa, el equipo investigador no ha encontrado estudios que aborden este problema en pacientes con COVID-19.

El conocimiento de la relación entre enfermedad tromboembólica venosa y DD es muy amplio, por lo que una aproximación bayesiana permite obtener estimaciones más precisas⁶, casi se alcanza la recomendación del CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) para establecer nuevos puntos de decisión para el DD, que exige que la sensibilidad mínima sea de 0,97 con un límite inferior de la precisión de la estimación de 0,95¹⁴. En el caso de la especificidad, el resultado sí se ve más influido por el *a priori* tomado, pues las estimaciones en el análisis de sensibilidad difieren más entre los diferentes métodos. Es posible que la especificidad del DD se comporte de forma diferente en personas con COVID-19 y sin él, pues la inclusión de un *a priori* informativo modifica sustancialmente la estimación (Tabla 1).

En un paciente con COVID-19 e insuficiencia respiratoria no explicada por la afectación parenquimatosa pulmonar, en caso de obtener un valor del DD superior al umbral de decisión, es necesario realizar una TC para descartar TEP dada su relevancia. Los umbrales de decisión superiores permiten poder descartar esta complicación en más pacientes sin tener que realizar una prueba de imagen. Esta ventaja sería más evidente para población de más de 68 años.

En cuanto a las limitaciones, no se ha tenido en cuenta el uso de escalas validadas para establecer la probabilidad pretest; pero en pacientes con COVID-19 es frecuente que los factores de riesgo clásicos no estén presentes^{1,2} y la escala de Wells es ineficiente¹⁵. La metodología bayesiana utilizada aún es poco familiar en medicina, pero presenta la ventaja de ser menos dependiente del tamaño de la muestra⁶. La gravedad de los pacientes y los días de evolución de la clínica no se han tenido en cuenta, y estos factores pueden influir en los valores de DD.

En conclusión, el DD es un discriminador aceptable para predecir la existencia de TEP en los pacientes con COVID-19. El valor umbral de máxima sensibilidad es mayor al clásico establecido, pero son necesarios

Tabla 1. Análisis de sensibilidad y parámetros elicitados (alfa y beta)

	Cualquier edad						69 años o más					
	α	β	Se	α	β	Es	α	β	Se	α	β	Es
Bayesiano <i>a priori</i> informativo	21	1	1 (0,94-1)	39	39	0,27 (0,21-0,34)	21	1	1 (0,91-1)	49	107,84	0,35 (0,28-0,41)
Bayesiano <i>a priori</i> no informativo	1	1	1 (0,9-1)	1	1	0,1 (0,05-0,17)	1	1	1 (0,78-1)	1	1	0,5 (0,34-0,66)
Frecuentista	-	-	1 (0,88-1)	-	-	0,1 (0,05-0,18)	-	-	1 (0,72-1)	-	-	0,5 (0,33-0,67)

Se: sensibilidad; Es: especificidad. Cada estimación puntual está acompañada de su IP 95 en el caso Bayesiano y de su IC en el frecuentista (método de Clopper-Pearson).

más estudios para determinar el punto de decisión óptimo.

Bibliografía

- Miró O, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Frequency of five cardiovascular/hemostatic entities as primary manifestations of SARS-CoV-2 infection: Results of the UMC-19-S2. *Int J Cardiol.* 2021;330:268-72.
- Miró O, Jiménez J, Mebazza A, Freund Y, Burillo-Putze G, Martín A, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur Heart J.* 2021;42:3127-42.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group, 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 Heart J.* 2020;41:543-603.
- Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016:CD010864.
- Introduction to Bayesian Thinking. En: *Bayesian Computation with R*, Use R. Albert J. Bowling Green, Ohio: Springer; 2009. pp 19-38.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1421-4.
- Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, Grillet F, Monnin C, Ecarnot F. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2020;56:2001811.
- 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;27:679-89.
- Korevaar DA, Aydemir I, Minnema MW, Azijli K, Beenen LF, Heijmans J, et al. Routine screening for pulmonary embolism in COVID-19 patients at the emergency department: impact of D-dimer testing followed by CTPA. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;23:1-6.
- Korevaar DA, van Es J. Pulmonary embolism in COVID-19: D-dimer threshold selection should not be based on maximising Youden's index. *Eur Respir J.* 2021;57:2004279.
- Alabyad D, Rangaraju S, Liu M, Imran R, Kempton CL, Sharifpour M, et al. Validation of an admission coagulation panel for risk stratification of COVID-19 patients. *PLoS One.* 2021;16:e0248230.
- Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2021;298:E70-E80.
- CSLI. Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease; approved guideline. CSLI document H69-A, ISBN 1-56238-747-2; CSLI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087, USA.
- Kirsch B, Aziz M, Kumar S, Burke M, Webster T, Immadi A, et al. Wells Score to Predict Pulmonary Embolism in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Med.* 2021;134:688-90.

Filiación de los autores: ¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario del Henares, Madrid, España. ²Servicio de Radiología, Hospital Universitario del Henares, Madrid, España. ³Servicio de Análisis Clínicos-UR Salud, Hospital Universitario del Henares, Madrid, España.

Correo electrónico: cristobalmr@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este estudio.

Contribución de los autores, financiación y responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado su autoría, la no existencia de financiación externa y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Universidad Francisco de Vitoria (25/2021).

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Editor responsable: Aitor Alquézar Arbé.

Correspondencia: Cristóbal Manuel Rodríguez Leal. Servicio de Urgencias. Hospital del Henares. Avda. Marie-Curie, s/n. 28822 Coslada, Madrid, España.