



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.5350>

Variación en las concentraciones de dímero D como predictor de complicaciones en pacientes con COVID-19

D dimer concentration variation as predictor of mortality in patients with COVID-19.

Juan Luis Ontiveros-Austria,¹ Karina Teresita González-Rodríguez,² Eduardo Armando Reyes-Rodríguez,³ Elizabeth Vicencio-Lomelí,⁴ Juan Manuel Sánchez-Sánchez,⁵ Bruno Alexander Velázquez-Guevara,¹ Jessica Valeria Andoney-Mayén,¹ Gerardo Valdez-Vargas,¹ Eleazar de Jesús Hernández-Patiño,¹ Yareli Sarahi Aranda-Hernández,¹ Raúl Gerardo Rodríguez-López¹

Resumen

OBJETIVO: Evaluar las concentraciones de dímero D posteriores al ingreso de pacientes con COVID-19 y estipular puntos de corte que se asocien con complicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo efectuado en pacientes hospitalizados con criterios de severidad que comparó las concentraciones de dímero D al ingreso y a las 48 horas; se compararon las medias de dímero D y se estipularon puntos de corte.

RESULTADOS: Respecto al dímero D a las 48 horas, los pacientes que fallecieron tuvieron una media de 5380 ng/mL, a diferencia de los que no con 1811.3 ng/mL ($p < 0.005$); se estableció un punto de corte de 1725 ng/mL para predecir mortalidad con sensibilidad del 85.7%, especificidad del 63% y valor predictivo negativo del 89.4%. La media de dímero D de los que requirieron ventilación mecánica invasiva fue de 4672.2 ng/mL contra 1652.6 ng/mL ($p < 0.001$) y el punto de corte de 1770 ng/mL predice ventilación mecánica invasiva con sensibilidad del 84.6%, especificidad del 63% y valor predictivo negativo del 89.4%.

CONCLUSIONES: Las concentraciones de dímero D a las 48 horas de ingreso en pacientes con COVID-19 pueden descartar la aparición de complicaciones, por lo que este marcador es útil para determinar el riesgo de evoluciones adversas.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; ventilación mecánica.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the D dimer levels after the admission of patients with COVID-19 and to establish cut-off points that are associated with more complications.

MATERIALS AND METHODS: Prospective study with inpatients with severity criteria that compared the D dimer levels at admission and 48 hours later; mean D dimer concentrations were evaluated and cut-off points were established.

RESULTS: Considering D dimer 48 hours after admission, patients that did not survive had mean levels of 5380 ng/mL versus 1811.3 ng/mL among those that survived ($p < 0.005$); a cut-off point of 1725 ng/mL was established that predicted mortality with sensitivity of 85.7%, specificity of 63%, and negative predictive value of 89.4%. In the group of patients that required invasive mechanical ventilation, mean D dimer was 4672.2 ng/mL versus 1652.6 ng/mL in those who did not need it ($p < 0.001$) and a cut-off point of 1770 ng/mL was calculated which predicted invasive mechanical ventilation with sensitivity of 84.6%, specificity of 63%, and negative predictive value of 89.4%.

CONCLUSIONS: D dimer concentrations after 48 hours of admission can discard the development of complications, so its determination may be useful for determining the adverse evolution risk.

KEYWORDS: COVID-19; Mechanical ventilation.

¹ Residente de Medicina Interna y hematóloga.

² Jefa de Laboratorio de Análisis Clínicos.

³ Jefe de Enseñanza e Investigación.

⁴ Jefe del Servicio de Medicina Interna.

⁵ Médico adscrito al Servicio de Infectología.

Hospital Regional de Petróleos Mexicanos, Ciudad Madero, Tamaulipas, México.

Recibido: 16 de febrero 2021

Aceptado: 5 de junio 2021

Correspondencia

Juan Luis Ontiveros Austria
juanontiverosa@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ontiveros-Austria JL, González-Rodríguez KT, Reyes-Rodríguez EA, Vicencio-Lomelí E, Sánchez-Sánchez JM, Velázquez-Guevara BA, Andoney-Mayén JV, Valdez-Vargas G, Hernández-Patiño EJ, Aranda-Hernández YS, Rodríguez-López RG. Variación en las concentraciones de dímero D como predictor de complicaciones en pacientes con COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (4): 760-766.



ANTECEDENTES

El coronavirus causante del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SARS-CoV-2) se identificó en la comunidad de Wuhan, China, en 2019 y forma parte del género de los betacoronavirus.¹ De manera inicial produce daño al unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina de las células endoteliales, macrófagos y linfocitos a través de la proteína S del virus y causa un espectro amplio de severidad.²

En una segunda fase de la enfermedad existe una respuesta inflamatoria importante con mayor expresión de citocinas inflamatorias, fenómeno que se conoce como tormenta de citocinas que complica la evolución.³ Esta respuesta se agrava por factores que previamente ya estimulaban un estado inflamatorio crónico, como la diabetes, hipertensión arterial, obesidad e incluso la edad avanzada.⁴ Esto se refleja en la mortalidad de la enfermedad causada por el coronavirus 2019 (COVID-19) que varía entre el 2.3 y el 15% y en mayores de 80 años es de hasta el 14.8%, en pacientes con enfermedades cardiovasculares del 10.5% y con hipertensión arterial del 6%.⁵

A pesar de que la medición de las concentraciones séricas de interleucinas sería de utilidad para la evaluación del pronóstico de los pacientes y predecir complicaciones, es caro y poco accesible para la mayor parte de los centros hospitalarios por lo que es vital contar con biomarcadores más baratos y que aporten información útil.

La coagulopatía asociada con COVID-19 participa en la aparición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) con el deterioro de la función respiratoria⁶ a través de la generación de trombosis pulmonar con mayor fuerza y resistencia a la fibrinólisis,⁷ mas no es el único factor que promueve el daño pulmonar, sino que

la infiltración a nivel alveolar de neutrófilos, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y depósitos de fibrina también tienen efectos nocivos.⁸

El dímero D es un producto de la degradación de la fibrina que tiene un excelente valor predictivo negativo para descartar eventos trombóticos;⁹ sin embargo, sus concentraciones séricas también se elevan en procesos inflamatorios debido a la estimulación por interleucina 6 (IL-6).¹⁰ En un estudio con 171 pacientes de los que 118 sobrevivieron y 53 no, el incremento del dímero D al ingreso por encima de 1000 ng/mL se asoció con mayor mortalidad con razón de momios de 18.42 (2.65-128.55; $p = 0.003$).¹¹ En otro estudio comparativo de pacientes con COVID-19 contra pacientes con neumonía bacteriana en el que 53 mostraron mejoría mientras que 4 fallecieron, estos últimos mantuvieron concentraciones superiores de dímero D con respecto a los supervivientes, empero ponderan el hecho de que el proceso inflamatorio podría elevar el dímero D por acción de la IL-6 dada su correlación con las concentraciones séricas de proteína C reactiva (PCR) ultrasensible¹² que le resta importancia en el diagnóstico de eventos trombóticos.

A pesar de que los eventos de trombosis no son diagnosticados de forma eficaz con el dímero D en el contexto de COVID-19, es cierto que su incremento se asocia con mayores complicaciones;¹³ sin embargo, en la población mexicana desconocemos las concentraciones de dímero D al ingreso, su comportamiento a lo largo de la enfermedad, así como el peso en el pronóstico de las mediciones seriadas.

El objetivo principal del estudio consistió en evaluar las diferencias en las medias de concentración de dímero D entre los pacientes que fallecieron o que requirieron ventilación mecánica invasiva; el objetivo secundario fue calcular un punto de corte que implicara menor

riesgo de complicaciones e identificar el riesgo que confiere mostrar cifras por encima de éste.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo en pacientes hospitalizados con criterios de severidad que comparó las concentraciones de dímero D al ingreso y a las 48 horas; se compararon las medias de dímero D y se estipularon puntos de corte. De acuerdo con la Declaración de Helsinki y previa autorización del Comité de Ética, se evaluaron los pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19 moderado a severo según los criterios de la Organización Mundial de la Salud con frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno por oximetría de pulso menor de 90% y relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 300 mmHg, atendidos del 1 de abril al 30 de julio de 2020. Se registraron las comorbilidades, así como los datos clínicos y paraclínicos generales de ingreso, como biometría hemática, química sanguínea y marcadores de inflamación, como velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR ultrasensible. Se determinaron las concentraciones séricas de dímero D por método de inmunoturbidimetría con un equipo Sysmex CA-600, tanto al ingreso como a las 48 horas.

El tratamiento se administró de acuerdo con la medicina basada en evidencia vigente en ese momento; de manera sistemática se indicaron soluciones parenterales según el estado de hidratación y otros medicamentos, como hidroxycloroquina, lopinavir/ritonavir, estatinas y dexametasona con base en el estudio RECOVERY.¹⁴ Se administró heparina de bajo peso molecular a todos los pacientes según las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH).⁷

La estadística descriptiva se evaluó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y

medias para las continuas con su respectiva desviación estándar. Se establecieron asociaciones por medio de χ^2 o prueba exacta de Fisher; se realizaron correlaciones por medio de la prueba de Spearman y se compararon las medias de los grupos por medio de U de Mann-Whitney. Para establecer los puntos de corte se realizaron curvas ROC y se eligió el punto de mejor sensibilidad y especificidad. A través de regresión logística se establecieron las razones de momios y se consideró estadísticamente significativa un valor p menor de 0.05.

El análisis estadístico se realizó en el programa IBM SPSS versión 25.0 para Windows.

RESULTADOS

Se evaluaron 90 pacientes durante 4 meses cuyas características demográficas y síntomas de ingreso catalogados de acuerdo con la necesidad de ventilación mecánica invasiva se encuentran en el **Cuadro 1**; se incluyeron 19 mujeres (21.1%) con media de edad de la población general de 58.1 ± 12.6 años e índice de masa corporal de 32.15 ± 6.4 kg/m². La mortalidad intrahospitalaria fue del 35.6% con tiempo medio de seguimiento de 11.1 ± 8.8 días.

Los resultados de los análisis de laboratorio iniciales se muestran en el **Cuadro 2** de acuerdo con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y destaca entre los pacientes que fueron sometidos a ventilación mecánica invasiva mayor leucocitosis a expensas de neutrófilos ($10,475/\mu\text{L}$ contra $8097/\mu\text{L}$; $p < 0.005$).

Dímero D

La media del dímero D de ingreso fue de 2129.15 ± 2531.6 ng/mL en la población general; encontramos correlaciones moderadas entre el dímero D de ingreso y la edad ($R = 0.337$; $p = 0.001$) y la PCR ($R = 0.455$; $p = 0.012$).



Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2 de acuerdo con su unidad de admisión

	Total (89)	Sin ventilación mecánica invasiva (67)	Ventilación mecánica invasiva (22)	Valor de p
Edad, media (DE)	58.1 (12.6)	57.3 (13.3)	60.4 (10.6)	0.18 ^a
IMC, media (DE)	32.1 (6.4)	32.2 (6.9)	31.9 (4.8)	0.92 ^a
Sexo, frecuencia (%)				0.22 ^b
Masculino	71 (78.9)	55 (82.1)	15 (68.2)	
Femenino	19 (21.1)	12 (17.9)	7 (31.8)	
Hipertensión arterial, frecuencia (%)	45 (50)	33 (49.3)	11 (50)	0.57 ^b
Diabetes, frecuencia (%)	38 (42.2)	10 (45.5)	28 (41.8)	0.80 ^b
Enfermedad renal, frecuencia(%)	5 (5.6)	5 (7.5)	0	NA
Número de comorbilidades, frecuencia (%)				0.78 ^b
Ninguna	30 (33.3)	22 (32.8)	8 (36.3)	
1	33 (36.7)	26 (38.8)	6 (27.2)	
2	18 (20.0)	12 (17.9)	6 (27.2)	
3	8 (8.9)	6 (8.9)	2 (9.0)	
4	1 (1.1)	1 (1.4)		
Cambios radiográficos, frecuencia (%)	89 (98.9)	66 (98.5)	22 (100)	0.56 ^b
Disnea, frecuencia (%)	87 (96.7)	66 (98.5)	20 (90.9)	0.15 ^b

DE: desviación estándar.

^a diferencia calculada por U de Mann-Whitney.

^b diferencia calculada por χ^2 .

Los pacientes que fallecieron durante la hospitalización tuvieron media de dímero D al ingreso de 2547.93 ng/mL contra 1898.09 ng/mL en los que sobrevivieron (diferencia media de 649.83 ng/mL, IC95% -575.7-18,875.3; $p = 0.129$); en el caso de los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva durante su evolución, ingresaron con media de dímero D de 2952.43 ng/mL, mientras que los que no la requirieron tuvieron media de 1873.28 ng/mL (diferencia media 1,079.15 ng/mL, IC95% -149.06-2307.37; $p = 0.196$).

Se evaluaron en 42 casos las concentraciones de dímero D a las 48 horas posteriores al ingreso con promedio de 3030 ng/mL.

Catorce pacientes fallecieron y tuvieron un promedio de dímero D a las 48 horas de 5380.4 ng/mL, a diferencia de los que lograron egresar con 1811.3 ng/mL (diferencia media de 3569 ng/mL, IC95% 1566.1-5572.1, $p < 0.005$); los pacientes cuyas concentraciones fueron superiores a 3000 ng/mL, que es el punto de corte que la ISTH estipuló de forma inicial para comenzar anticoagulación, tuvieron una razón de momios de 6.3 (IC95% 1.52-26.08; $p = 0.011$) para fallecer durante su hospitalización con respecto a los que tuvieron concentraciones inferiores. A través de una curva ROC se estableció un punto de corte de 1725 ng/mL con un área bajo la curva de 0.780 que representó sensibilidad del 85.7%, especificidad del 63% y valor predictivo negativo

Cuadro 2. Características bioquímicas de los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 de acuerdo con su unidad de ingreso

	Sin ventilación mecánica invasiva (n = 89) Media (DE)	Ventilación mecánica invasiva (n = 22) Media (DE)	Valor de p
Leucocitos (/μL)	8,097 (2,901.9)	10,475 (2968.1)	< 0.005 ^a
Neutrófilos (/μL)	6,351.4 (2,690.7)	8,837 (3,144.7)	< 0.005 ^a
Linfocitos (/μL)	960 (431.9)	963 (373.9)	0.81 ^a
Relación neutrófilos/linfocitos (/μL)	8.0 (5.3)	10.1 (6.7)	0.18 ^a
Plaquetas (/μL)	288,582 (326,231)	269,954 (80,605)	0.43 ^a
Glucosa (mg/dL)	154.4 (76.2)	179.8 (117)	0.75 ^a
Creatinina (mg/dL)	2.6 (4.6)	2.5 (7.7)	0.06 ^a
Tiempo de protrombina (segundos)	12.5 (12.1)	10.6 (0.74)	0.99 ^a
Tiempo de tromboplastina parcial activado (segundos)	25.1 (7.8)	27.6 (3.8)	0.98 ^a
Relación internacional normalizada	2.3 (5.4)	1.0 (0.07)	0.91 ^a
Alanino aminotransferasa (U/L)	55.1 (36.0)	47.6 (36.6)	0.23 ^a
Aspartato aminotransferasa (U/L)	58.8 (33.2)	55.3 (45.7)	0.22 ^a
Proteína C reactiva (mg/dL)	501.7 (133.5)	266 (156.9)	0.23 ^a
Deshidrogenasa láctica (U/L)	1,276 (179.1)	496.2 (146.1)	0.12 ^a

DE: desviación estándar.

^a diferencia calculada por U de Mann-Whitney.

del 89.4% para pronosticar el fallecimiento del paciente.

Trece pacientes (32.5%) requirieron ventilación mecánica invasiva y tuvieron una media de dímero D a las 48 horas del ingreso de 4672.2 ng/mL contra los que no la requirieron de 1652.6 ng/mL (diferencia media de 3933.7 ng/mL, IC95% 1910.8-5956.6, $p < 0.001$). Las concentraciones superiores a 3000 ng/mL representaron una razón de momios de 7.87 (IC95% 1.78-34.82; $p < 0.05$). Asimismo, en la curva ROC se obtuvo un punto de corte de 1770 ng/mL con un área bajo la curva de 0.830, que predice la necesidad de ventilación mecánica invasiva con sensibilidad del 84.6%, especificidad del 63% y valor predictivo negativo del 89.4%.

DISCUSIÓN

En este estudio se logró determinar que existe una diferencia significativa en la media de dímero D a las 48 horas del ingreso de los pacientes que fallecen o requieren ventilación mecánica invasiva durante su estancia hospitalaria con respecto a los que no lo hacen; esto es similar a estudios previos en donde se observó que el incremento en las concentraciones de dímero D se asociaba con más complicaciones, sin establecer un punto de corte específico.^{15,16} En estudios anteriores con pacientes con concentraciones de dímero D más elevadas al ingreso se observó que tuvieron enfermedades más severas que los pacientes con cifras más conservadoras.¹⁷



La incidencia de trombosis en la población afectada por COVID-19 depende de la severidad y en pacientes no críticos se reporta en un 6.6%, mientras que en los críticos asciende hasta el 27.6%,¹⁸ aunque las cifras de dímero D son constantemente elevadas independientemente de la severidad, por lo que se infiere que el incremento también es secundario a los procesos inflamatorios, como el caso de lo observado en el estudio realizado por Yu y colaboradores, quienes determinaron que los pacientes con mayor grado de inflamación vigilada con PCR y VSG tuvieron elevaciones más significativas de dímero D al ingreso y en las mediciones posteriores.¹²

Los valores inferiores a 1725 ng/mL permitieron catalogar a los pacientes con bajo riesgo de fallecer durante su evolución dado su valor predictivo negativo, por lo que nos orienta a establecer medidas terapéuticas más conservadoras. Este punto de corte se asemeja a lo sugerido por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, que recomienda que los pacientes con concentraciones superiores de 2000 ng/mL deben tener vigilancia estrecha por el alto riesgo de complicaciones.¹⁹

Existen artículos con otras poblaciones que establecen puntos de corte más bajos para la predicción de complicaciones;²⁰ sin embargo, la diferencia en las concentraciones puede deberse a los factores de riesgo, así como a las etnias participantes.

Por tanto, los cambios que ocurren en las concentraciones plasmáticas de dímero D durante las primeras horas de hospitalización fueron decisivos para estipular si el paciente tiene mayor probabilidad de requerir ventilación mecánica invasiva o de fallecer de persistir con la misma evolución; asimismo, en pacientes con concentraciones más estables o con tendencia a la reducción tienen menor probabilidad de

complicarse. A pesar de que la mayoría de los pacientes ingresados por COVID-19 con datos de severidad muestran elevación de dímero D, los que no sobreviven tienden a incrementar aún más sus concentraciones.²¹

Es importante referir que el dímero D, además de ser útil para detectar procesos tromboticos, también se relaciona de forma estrecha con procesos inflamatorios que participan en la evolución adversa de los pacientes;¹² sin embargo, los procesos tromboticos en la microvasculatura son difíciles de diagnosticar y también pueden participar en las complicaciones asociadas con COVID-19,²² por lo que se han reevaluado los valores que pueden identificar la aparición de fenómenos tromboticos²³ que se ven complicados por las alteraciones hemostáticas que incrementan la fuerza del trombo y su resistencia a la fibrinólisis.⁶

Desde el inicio de la pandemia se ha observado que el incremento en las concentraciones de dímero D al ingreso se asocia con mayor mortalidad y necesidad de ventilación mecánica invasiva;²⁴ sin embargo, los estudios que implican puntos de corte son pequeños y requieren más evidencia, como es el caso de éste.

Agradecimientos

A todo el servicio de Medicina Interna por el apoyo brindado para realizar este trabajo; asimismo, agradecemos al laboratorio de análisis clínicos por la constancia en la determinación de biomarcadores.

REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
2. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202: 415-424. <https://doi.org/10.1084%2Fjem.20050828>.

3. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109: 1024-1033. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
4. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020; XX: 1358-1364. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.
5. Gruppo collaborativo – Terapia COVID-19 Lombardia Coordinamento. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVI-19. *Simit* 2020: 1-15.
6. Chandel A, Patolia S, Looby M, Dalton HJ, et al. Association of D-dimer and fibrinogen magnitude with hypercoagulability by thromboelastography in severe COVID-19. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.07.27.20162842.
7. Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez D, Chuich T, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
8. Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1548-1555. doi: 10.1111/jth.14872.
9. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol* 2017; 39: 98-103. doi: 10.1111/ijlh.12665.
10. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135: 2033-2040. doi: 10.1182/blood.202006000.
11. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol* 2020; 189: 846-847. doi: 10.1111/bjh.16727.
12. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 548-557. doi: 10.1007/s11239-020-02171-y.
13. 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: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
14. Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — Preliminary report. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
15. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, van Gerwen M, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thromb Res* 2020; 196: 99-105. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.032.
16. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci* 2020; 254: 1177-1188. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.
17. Yu H, Qin C, Chen M, Wang W, Tian D. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb. Res* 2020; 195: 219-225. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.047.
18. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, 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. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
19. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
20. Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: A meta-Analysis. *Epidemiol Infect* 2020; 148: 1-7. doi: 10.1017/S0950268820002022.
21. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, 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: 1-11. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>.
22. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res* 2020; 192: 23-26. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018.
23. Choi JJ, Wehmeyer GT, Li HA, Alshak MN, et al. D-dimer cut-off points and risk of venous thromboembolism in adult hospitalized patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 196: 318-321. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.022.
24. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost* 2020; 120: 876-878. doi: 10.1055/s-0040-1709650.