



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Revisión

Dímero D como indicador de mortalidad en adultos con COVID-19: una revisión narrativa

D-dimer as an indicator of mortality in adults with COVID-19: a narrative review

Giamfranco Aguilar-Villanueva^{1,a}, Cristhian Alverca-Meza^{1,a}, Carlos Alayo-Loyola¹, John Alvarado-Alvarado¹, Anyelo Amaya-Castro¹, Harumi Asto-Bazán¹, María Reyes-Beltrán^{2,b}.

1 Estudiante de pregrado de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú 2 Docente del Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

a Miembro de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo, Perú. b Doctora en Medicina

Correspondencia.

Giamfranco Anthony Aguilar
Villanueva

Correo Electrónico:
gaaguilar@unitru.edu.pe

Dirección: Las Turquezas Mz. "0"
Lt. 04 – Los Portales.

Teléfono: (+51) 970090655

Recibido: 14/10/20

Aceptado: 05/04/21

RESUMEN

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) ha generado un gran impacto en todo el mundo debido a su alta morbilidad y mortalidad. Esta enfermedad produce una gran variedad de cuadros clínicos relacionados con la hipercoagulabilidad, los cuales se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad y hospitalización en estos pacientes. Por ello, el diagnóstico temprano es muy importante para establecer un tratamiento efectivo. En este sentido, el dímero D como biomarcador plasmático refleja sensiblemente el estado de coagulación del cuerpo, siendo el parámetro con el índice más elevado durante la estancia hospitalaria. Esto evidenció la correlación positiva con la gravedad de la enfermedad y un marcador pronóstico confiable de mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados por COVID-19. En esta perspectiva, se revisó la relación entre los valores del dímero D y la mortalidad en adultos con COVID-19.

Palabras clave: Dímero D, Mortalidad, Infecciones por Coronavirus, Covid-19, Coagulación

SUMMARY

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) has generated a great impact around the world due to its high morbidity and mortality. This disease produces a wide variety of clinical pictures related to hypercoagulability, which have been associated with an increased risk of mortality and hospitalization in these patients. Therefore, early diagnosis is very important to establish an effective treatment. In this sense, the D-dimer as a plasma biomarker significantly reflects the body's coagulation state, being the parameter with the highest index during hospital stay. This evidenced a positive correlation with the severity of the disease and a reliable prognostic marker of hospital mortality in patients admitted for COVID-19. In this perspective, the relationship between D-dimer values and mortality in adults with COVID-19 was reviewed.

Key Words: D-dimer, Mortality, Coronavirus Infections, Covid-19, Coagulation.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) ha generado un gran impacto debido a su alta morbilidad y mortalidad. En diciembre de 2019 se reportaron los primeros casos en Wuhan, China y se extendieron rápidamente por todo el mundo¹.

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 produce una gran variedad de cuadros clínicos, siendo las complicaciones respiratorias el factor principal para la derivación de pacientes con COVID-19 a cuidados intensivos. Sin embargo, existen otras manifestaciones clínicas relacionadas con la hipercoagulabilidad que se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad y hospitalización en estos pacientes². Por ello, el diagnóstico temprano de la gravedad es muy importante para establecer un tratamiento efectivo contra la COVID-19. En este sentido, el dímero D como biomarcador plasmático refleja sensiblemente el estado de coagulación del cuerpo^{3,4,5}.

El dímero D es un subproducto de la hemostasia secundaria que se produce por la hidrólisis de fibrina reticulada y se libera cuando un coágulo de sangre comienza a descomponerse⁶. Niveles séricos altos de dímero D reflejan efectos infecciosos como consecuencia de estados de hipercoagulabilidad en sangre y la presencia de trombosis. En los pacientes en estado crítico, los niveles de dímero D se elevan considerablemente causando una función de coagulación anormal, e incluso la muerte por COVID-19^{5,7}.

En esta perspectiva, se realizó una revisión de las evidencias científicas en el mundo, publicadas hasta el momento para valorar la relación entre los valores del dímero D y la mortalidad en adultos con COVID-19.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda estructurada de artículos indexados en Medline (interfaz PubMed), Scopus y LILACS utilizando los criterios MESH "D-dimer", "Mortality", "Coronavirus Infections", "COVID-19" y "Blood Coagulation Disorders" entre 2020 y la actualidad. No hubo restricción de idioma al seleccionar los estudios, los cuales fueron evaluados para poder determinar su calidad y validez.

COVID-19 Y COAGULACIÓN

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2, agente causante de COVID-19, produce diversos cuadros clínicos⁸, siendo las complicaciones respiratorias el factor principal para la derivación de pacientes con COVID-19 a cuidados intensivos. Sin embargo, existen otras manifestaciones clínicas relacionadas con la hipercoagulabilidad que se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad y hospitalización en estos pacientes².

En condiciones normales, cuando existe daño en la pared vascular se inician rápidamente eventos necesarios para formar un tapón plaquetario mediante la adhesión y agregación plaquetaria. Luego, se forma una malla que se incorpora al tapón plaquetario que da lugar a la generación de un coágulo. Este termina eliminándose gracias al proceso fibrinolítico⁹.

La hipercoagulabilidad que induce el SARS-CoV-2 conduce a niveles elevados de factores de coagulación procoagulantes y la alteración del homeostasis normal de las células endoteliales vasculares¹⁰. Notando que el hallazgo más típico en pacientes con COVID-19 y coagulopatía es el aumento de la concentración de dímero D¹¹.

Cuando existe infección por SARS-Cov-2, se produce la respuesta protrombótica que intenta prevenir el daño alveolar difuso y evitar el escape del agente infeccioso a la circulación¹². Además, se postula que existe activación excesiva del sistema inmune innato causando una tormenta de citocinas que ocasionan daño en el sistema microvascular y activan el sistema de coagulación. Por lo tanto, los pacientes con infección grave presentan una respuesta inflamatoria excesiva presentando niveles altos de dímero D y ferritina^{13, 14}.

DÍMERO D Y COAGULACIÓN

El dímero D es un biomarcador de la formación y degradación de fibrina que se puede medir en sangre total o en plasma. La generación de este marcador surge de 3 reacciones: la conversión de fibrinógeno a fibrina por la trombina, la reticulación de fibrina por factor XIII activado y por degradación de fibrina por plasmina¹⁵. Esto implica que los niveles dependen tanto de la coagulación como de la activación de la fibrinólisis. Es decir, el trombo se forma en el cuerpo por activación de la coagulación y se descompone por activación fibrinolítica¹⁶.

El mecanismo principal del aumento de dímero D se produce por la respuesta inmune hiperactivada y una tormenta de citocinas que originan daño endotelial vascular, activa el sistema de coagulación e inhibe los sistemas fibrinolítico y anticoagulante³. Por ello, este incremento puede ser signo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o coagulación intravascular diseminada¹⁷.

Los valores normales de dímero D se consideran inferior a 0,50 µg/ml⁶. Asimismo, los niveles bajos de dímero D son detectables en individuos sanos, ya que pequeñas cantidades de fibrinógeno se convierten fisiológicamente en fibrina¹⁸.

Los niveles elevados de dímero D se han identificado como indicadores de gravedad de la enfermedad¹⁹ y

predictores de mortalidad en COVID-19²⁰. Asimismo, se está convirtiendo en una prueba muy solicitada para el diagnóstico de problemas de coagulación y de formación de trombos en pacientes con COVID-19²¹.

ESTUDIOS RECIENTES COVID-19 Y DÍMERO-D

La elevación del dímero D es uno de los hallazgos de laboratorio más comunes en pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización, donde se evidenció una correlación positiva con la gravedad de la enfermedad y un pronóstico confiable de mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados por COVID-19. (Tabla 1)

Tabla 1: Dímero D y Mortalidad en Covid-19

ESTUDIOS RELEVANTES	VALORES DE DIMERO D
Zhou F et al ²² .	Reportaron que en 191 pacientes con COVID-19, los niveles de dímero D entre los que fallecieron fueron notablemente mayores (mediana 5,2 µg/ml [IQR: 1,5–21,1]) en comparación con los sobrevivientes (mediana 0,60 µg/ml [IQR: 0,3–1,0]). Además, la cantidad de pacientes que murieron fue de 54, de los cuales 44 (81%) presentaron niveles superiores a 1 µg/ml.
Tang N et al ⁴ .	Reportaron 183 pacientes con COVID-19, de los cuales 162 sobrevivieron frente a 21 que murieron. La mortalidad global fue del 11,5% y tenían concentraciones de dímero D por encima de los valores normales (mediana 2,12 µg/ml [IQR: 0,77-5,27] en comparación con los pacientes que sobrevivieron (mediana 0,61 µg/ml [IQR: 0,35-1,29])).
Chen G et al ²³ .	Reportaron 274 pacientes con COVID-19, entre los cuales 113 fallecieron y 161 se recuperaron. Se evidenció que las concentraciones dímero D en pacientes fallecidos (mediana 4,6 µg/ml [IQR: 1,3-21,0]) eran muy elevados en comparación con pacientes recuperados (mediana 0,6 µg/ml [IQR: 0,3-1,3]). Además, mostró que 35% de 97 pacientes fallecidos tenían concentraciones de dímero D superiores a 21 µg/ml.
Yang Q et al ²⁴ .	Reportaron 226 pacientes con COVID-19, entre los cuales 50 fallecieron y 176 sobrevivieron. Mostraron que los niveles de pacientes fallecidos (mediana 6,21 µg/ml [IQR: 1,27-19,73]) fueron significativamente elevados en comparación con los sobrevivientes (mediana 0,56 µg/ml [IQR: 0,28-1,28]).
Zhang L et al ²⁵ .	Reportaron que, entre 343 pacientes, 276 presentaban niveles de dímero D normales (mediana 0,41 µg/ml [IQR: 0,15, 0,69]) y 67 pacientes presentaban niveles elevados (mediana 4,76 µg/ml [IQR: 2,99-11,9]). Además se registraron 13 muertes, de las cuales el 92% presentaron niveles de dímero D elevados al ingreso.
Wu C et al ²⁶ .	Reportaron 201 pacientes con COVID-19, donde compararon las características clínicas y biológicas iniciales de 44 pacientes con COVID-19 que murieron con las de 40 pacientes con COVID-19 que sobrevivieron. Los niveles de dímero D fueron significativamente más altos en los no sobrevivientes (mediana 3,95 µg/ml [IQR:1,15-10,96]) en comparación con los supervivientes (mediana 0,49 µg/ml [IQR: 0,31-1,38]).
Zhang JJ et al ²⁷ .	Reportaron 138 pacientes con COVID-19, de los cuales 56 con enfermedad grave frente a 82 con enfermedad no grave. Niveles significativamente más altos de dímero D, asociados con pacientes graves (mediana 0,4 µg/ml [IQR: 0,2-2,4]) en comparación con pacientes no graves (0,2 µg/ml [0,1-0,3]).

Shah S et al²⁸.	Realizaron un metanálisis de 18 estudios con 3682 pacientes y se observó un dímero D más alto en pacientes con infección grave frente a no grave. Además, en un subgrupo de 4 estudios que informaron enfermedad crítica (n = 1218) y muerte (n = 795), hubo un riesgo 2 y 4 veces mayor de enfermedad crítica y muerte, respectivamente, entre los pacientes con dímero D \geq 0,5 frente a $<$ 0,5 $\mu\text{g/ml}$.
Pan F et al²⁹.	Realizaron un estudio de casos y controles con 124 pacientes, de los cuales 35 sobrevivieron y 89 no sobrevivieron. Dentro de los pacientes que no sobrevivieron, 39 (43,8%) presentaron niveles de dímero D \leq 3,06 $\mu\text{g/ml}$ y 50 (56,2%) presentaron dímero D $>$ 3.06 $\mu\text{g/ml}$.

CONCLUSIÓN

Entre los diferentes parámetros de coagulación medidos, el dímero D tuvo el índice más elevado durante la estancia hospitalaria, lo cual evidenció la correlación positiva con la gravedad de la enfermedad. Por ello, el dímero D puede ser un marcador de alerta temprana y pronóstico confiable de mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados por COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New Engl. J. Med.* 2020; 382: 1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020 Apr;63(4):119-124. doi: 10.3345/cep.2020.00493.
- Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *Biomed Res Int.* 2020. doi: 10.1155/2020/6159720.
- 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 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. 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.
- Bounds EJ, Kok SJ. D Dimer. [Updated 2020 Aug 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431064/>
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135 (23): 2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020060600.
- Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018; 131:845–854. doi: 10.1182/blood-2017-10-804096.
- Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1 MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020; 127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6): e438-e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- Eric D. Johnson, John C. Schell, George M. Rodgers. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019; 94:833–839. doi: 10.1002/ajh.25482.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost.* 2018 Feb;16(2):231-241. doi: 10.1111/jth.13911.
- Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol.* 2000; 88:1474–80. doi: 10.1152/jappl.2000.88.4.1474.
- Favaloro EJ, Lippi G. Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols, *Methods in Molecular Biology.* Springer Science-Business Media LLC. 2017; 12:345-347.
- Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021 Jan;113(1):45-57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y.
- Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol.* 2017 May;39 Suppl 1:98-103. doi: 10.1111/ijlh.12665.
- Ranasinghe, A. M., and Bonser, R. S. (2010). Biomarkers in acute aortic dissection and other aortic syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 1535–1541. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.076
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708- 1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-Dimer Testing: Laboratory Aspects and Current Issues. *Methods Mol Biol.* 2017; 1646:91-104. doi:10.1007/978-1-4939-7196-1_7.
- 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. *The Lancet.* 2020; 395 (10229): 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and

- immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244.
24. Yang Q, Zhou Y, Wang X, Gao S, Xiao Y, Zhang W, Hu Y, Wang Y. Effect of hypertension on outcomes of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a propensity score-matching analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):172. doi:10.1186/s12931-020-01435-8.
25. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859
26. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
27. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Características clínicas de 140 pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Wuhan, China. *Alergia* 2020. doi: 10.1111/all.14238.
28. Shah S, Shah K, Patel SB, Patel FS, Osman M, Velagapudi P, Turagam MK, Lakkireddy D, Garg J. Elevated D-Dimer Levels are Associated with Increased Risk of Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology in Review.* 2020; 28(6):235-302. doi: 10.1097/CRD.0000000000000330.
29. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci.* 2020 May 18;17(9):1281-1292. doi: 10.7150/ijms.46614.

Citar como: Aguilar-Villanueva G, Alverca-Meza C, Alayo-Loyola C, Alvarado -Alvarado C, Amaya-Castro A, Asto-Bazán H, María Reyes-Beltrán M. Dímero D como indicador de mortalidad en adultos con COVID-19: una revisión narrativa. *Rev méd Trujillo* 2021;16(2):112-6