

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**UTILIDAD DEL DIMERO D COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD
EN PACIENTES CON COVID-19: REVISIÓN DE ARTÍCULO**

AUTORA: CARDOZA CHANG BRENDA DEYANIRA

ASESOR: VÁSQUEZ TIRADO GUSTAVO ADOLFO

Trujillo-Perú

2020

RESUMEN

El COVID-19 causado por el SARS-CoV-2 ha puesto en peligro la vida de la población mundial. Pacientes llegaron a padecer fases críticas conllevándolos al internamiento en Unidad de Cuidados Intensivos y a procesos de coagulopatías como trombosis venosa profunda, coagulación intravascular diseminada, embolia pulmonar. El valor del dímero D elevado al ingreso o durante el progreso de la enfermedad se han relacionado con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 en comparación con los sobrevivientes.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es investigar la utilidad clínica del dímero D como factor pronóstico de severidad en pacientes con covid-19.

FUENTE DE DATOS

La revisión se basó en fuentes de datos como PubMed-Medline, Science Direct, BVS, Googlescholar y Organización Mundial de la Salud.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Se incluyeron datos de pacientes con COVID-19 confirmados relacionados con complicaciones tromboembólicas y niveles de dímero D, publicados desde diciembre 2019 hasta julio 2020. Estudios que no mencionaron clínica tromboembólicas o valores de Dímero D fueron excluidos.

PARTICIPANTES E INTERVENCIONES

Los pacientes incluidos fueron mayores de 18 años, con antecedentes de tromboembolismo venoso y otros diagnosticados al momento del ingreso mediante ecografía venosa y angiografía pulmonar por tomografía computarizada.

EVALUACIÓN DE ESTUDIOS

Se analizaron estudios observacionales, retrospectivos, cohortes, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados.

RESULTADOS

En esta revisión los pacientes con COVID-19 severo desarrollaron tromboembolismo venoso y la embolia pulmonar resultó ser la complicación más frecuente, así lo reportó Klok et al²². Algunos estudios mencionan que a pesar de recibir tratamiento anticoagulante preventivo el desenlace fue igual que en aquellos que no recibieron tromboprolifaxis. Naymagon et al³³ informaron que un nivel de dímero D significativamente alto estaba asociados a mayor mortalidad en pacientes graves con Covid-19.

LIMITACIONES

No se encontraron limitaciones

CONCLUSIONES

Los pacientes con COVID-19 grave tienen un nivel más alto de dímero D en comparación con aquellos que presentaron enfermedad leve y que pesar del uso de anticoagulantes preventivos desarrollaron notablemente complicaciones trombóticas.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; Coronavirus 2019; SARS-CoV-2; Dímero D; Severidad; Mortalidad.

ABSTRACT

COVID-19 caused by SAR-CoV-2 has been life-threatening in worldwide. Patients came to suffer critical phases leading to admission to the Intensive Care Unit and coagulopathy processes such as deep vein thrombosis, disseminated intravascular coagulation, pulmonary embolism. Elevated D-dimer values at admission or during disease progression have been associated with an increased risk of mortality in COVID-19 patients compared to survivors.

KEYWORDS: COVID-19; Coronavirus 2019; SARS-CoV-2; D-Dimer; Severity Mortality in COVID-19

INTRODUCCIÓN

La “enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)” así llamada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha originado altas tasas de infección y mortalidad a nivel mundial que día a día van en incremento. El primer brote fue en Wuhan – China a finales del 2019 donde se reportaron los primeros casos de neumonía de origen desconocido y que para inicios de enero del 2020 se identificó el agente causal: SARS-CoV-2. A nivel global la cifra de infectados supera los 30 000 000 y los fallecidos el 1 000 000. En el Perú las cifras de infectados y fallecidos están sobre los 700 000 y 30 000, respectivamente.^{1,2}

A través de los estudios de genoma viral se identificó a este virus como un tipo de coronavirus perteneciente a los beta-coronavirus ARN monocatenario que presentan elevadas tasas de transmisibilidad cuya principal vía es mediante las gotas de respiración y el contacto directo con los pacientes infectados. Aunque la mayoría de casos presentan sintomatología leve o moderada, el 16% llegan a enfermedad severa³ con requerimiento

de ventilación mecánica, antibióticos de amplio espectro, corticoide sistémicos y anticoagulantes, con probabilidad de desarrollar falla multiorgánica.^{4,5}

Se han evidenciado que en el transcurso de la enfermedad se genera un desequilibrio en la cascada de coagulación y algunos investigadores han reportado aumentos en el valor del dímero D, tiempo de protrombina, trombocitopenia, aumentos de productos de degradación de fibrina, en pacientes con altas tasas de mortalidad.⁸

Hay estudios que señalan que la trombocitopenia y aumento del dímero D se dan en un 36,2% y 46,4%, respectivamente, en pacientes con síntomas leve a moderado, pero pueden llegar hasta 57,7% y 59.6% en enfermedad grave por COVID-19^{9,3}, incluso la Sociedad de Hemostasia y Trombosis incluyó en su algoritmo de diagnóstico de COVID 19 al dímero D como “marcador de procesos trombóticos”.¹⁰ En un estudio retrospectivo la tasa de mortalidad fue superior en pacientes con valor del dímero D \geq a 2.0 ug/ml.¹¹

Es importante estratificar a los pacientes de acuerdo al riesgo de severidad y mortalidad que presentan para poder redireccionar el tratamiento oportunamente, así lo señaló un estudio donde compararon el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes COVID-19 en estado crítico y con valores de dímero D seis veces más del valor normal, logrando disminuir la mortalidad intrahospitalaria en comparación con quienes no recibieron dicho fármaco.¹²

La presente revisión busca evaluar el rol del dímero D como factor pronóstico de severidad en COVID-19. Se realizó búsquedas de estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados publicados desde diciembre 2019 hasta julio 2020 en base de datos de PubMed-Medline, Science Direct, BVS, Google Scholar y Organización Mundial de la Salud.

MÉTODOS

Se ha revisado las complicaciones tromboembólicas, las comorbilidades, la gravedad de la enfermedad y los resultados de las pruebas de coagulación a partir de estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados relacionados con pacientes con COVID-19

La estrategia de búsqueda se elaboró en función a los términos del tema de investigación, se usaron conectores en Pubmed y descriptores en ciencias de la salud (DsCS) en BIREME.

FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS EN LA INFECCIÓN POR COVID 19

El SARS-CoV-2 infecta células con receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) como los neumocitos II del alveolo pulmonar, epitelio intestinal y endotelio vascular.¹³ La captación viral está dada por la serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) que activa la proteína espiga del SARS-CoV-2 y escinde la ECA 2 de la célula. El virus ingresa por endocitosis y libera su ARN para replicarse, las células infectadas producen respuesta inflamatoria al activar el sistema de complemento con formación de C3a y C5a lo cual recluta células liberadoras de citoquinas proinflamatorias, que en aquellos con enfermedad severa provocarían la “tormenta de citoquinas” producto de alta carga viral.¹⁴ El aumento de angiotensina II en el plasma dado por el alto consumo de ECA 2 por el virus, producirá activación plaquetaria y más liberación de citoquinas proinflamatorias.¹⁵ Este exceso de citoquinas proinflamatorias junto al daño endotelial producido por el virus y la estimulación del mecanismo de muerte celular llegan a sobre activar la cascada de coagulación con producción de gran cantidad de trombina generando situaciones clínicas de tromboembolismo venoso (TEV) como embolia pulmonar (EP), coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis venosa profunda (TVP).^{16,17}

La infección por COVID 19 produce un estado de hipercoagulabilidad sanguínea debido a la activación excesiva de la cascada de coagulación y de las plaquetas, lo que produce la formación de micro trombos de fibrina a nivel sistémico. El dímero D surge de la conversión de fibrinógeno a fibrina, de la reticulación de fibrina por el factor XIII activado y de la degradación de la fibrina por plasmina. Por lo tanto, la elevación del dímero D depende de la coagulación y de la fibrinólisis. ⁴³

La trombosis venosa causada por COVID-19 en etapa severa o crítica puede llegar a aumentar el valor del dímero D mayor a 1 ug/ml. En aquellos pacientes con CID hubo aumento del dímero D mayor al basal en un 85.7% comparado con otros marcadores como el recuento de plaquetas y fibrinógeno¹⁸, y en aquellos que desarrollaron TEV en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) el dímero D estuvo aumentado 5 veces más.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON INFECCIÓN SEVERA POR COVID 19

Los cambios en el curso clínico de pacientes con COVID 19 conllevan a una estancia más prolongada en hospitalización, ingreso a UCI y altas tasas de mortalidad. Aquellos con mala evolución clínica son propensos a desarrollar tromboembolismo venoso (TEV).

Cui et al¹⁹ reportó que, de 81 pacientes internados en UCI, se detectó TEV por ecografía en el 25% (20/81) y el aumento del dímero D hasta en 5 veces comparado con aquellos que no desarrollaron TEV (5.2 ± 3.0 vs 0.8 ± 1.2 $p < 0.001$, respectivamente). Cabe señalar que aquellos que desarrollaron TEV fueron mayores de 60 años y de los cuales el 40% fallecieron. El aumento significativo del dímero D en estos pacientes es un buen índice para identificar grupos de alto riesgo de TEV.

Concordando con los resultados Klok et al²² registraron que, en una cohorte de 184 pacientes en UCI con neumonía por COVID-19 el 27% desarrolló TEV (diagnosticado

por ecografía y tomografía computarizada) siendo la embolia pulmonar la complicación trombotica más frecuente. A pesar que todos los pacientes recibieron trombo profilaxis, la incidencia de TEV fue alta en UCI y refuerza la recomendación de administrar profilaxis antitrombótica a dosis alta e incluso según el peso. Todo esto en ausencia de evidencia aleatorizada.

En Francia se realizó un estudio multicéntrico con 150 pacientes en UCI, se diagnosticaron 64 complicaciones tromboticas, donde el 16.7% desarrolló embolia pulmonar (confirmado por tomografía computarizada) y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). A pesar de la anticoagulación, un alto número de pacientes con SDRA secundario a COVID-19 desarrollaron complicaciones tromboticas potencialmente mortales, por lo tanto, probablemente deberían sugerirse objetivos de anticoagulación más altos que en los pacientes críticos habituales.²³

En otro estudio con 400 pacientes de los cuales, 144 estaban en etapa crítica, el 9.5% tuvo TEV a pesar de recibir tratamiento anticoagulante. En este estudio también se observó hemorragias graves en el 2.3%, concluyendo que la enfermedad por COVID-19 se asoció con tasas similares de trombosis y hemorragia a las observadas en pacientes hospitalizados con grados similares de enfermedad crítica. Los niveles elevados de dímero D en la presentación inicial predijeron complicaciones hemorrágicas, complicaciones tromboticas, enfermedad crítica y muerte.²⁰

En un estudio de un solo centro, los eventos tromboembólicos fueron de 28/362 (7%), y 16/44 de pacientes tuvieron altas tasas de TEV, estos resultados se han sobrestimado por pocos estudios de imágenes realizadas. Éste estudio concluye que el alto número de eventos tromboembólicos arteriales y, en particular, venosos diagnosticados dentro de las 24 h del ingreso y la alta tasa de pruebas de imagen de TEV positivas entre los pocos

pacientes con COVID-19 evaluados sugieren que existe una necesidad urgente de mejorar el diagnóstico específico de TEV.²¹

Whyte et al ²⁴ en un estudio con 1477 pacientes, a 214 se le realizaron tomografía computarizada de los cuales al 37% fueron diagnosticados con embolia pulmonar (EP), y solo el 16.2% se encontraba en UCI. Así mismo se destaca que casi la mitad de los episodios de EP se diagnosticaron en el momento del ingreso hospitalario.

Desde que la OMS autorizó la realización de autopsias se lograron encontrar que casi la mitad de las muertes en pacientes COVID-19 eran por problemas de enfermedades trombóticas como lo identificó Wichmann et al²⁵ en 12 autopsias realizadas a cadáveres que murieron por COVID-19, el 58% (7/12) tuvieron TEV que no fueron detectados antes de morir lo que llevo al 57.4% (4/7) a embolia pulmonar como causa del deceso; por lo cual concluyeron que la alta incidencia de eventos tromboembólicos sugiere un papel importante de TEV inducida por COVID-19; así también, es recomendable que los pacientes con COVID-19 que tienen niveles elevados de dímero D sea un signo de alarma para desarrollo de TEV, y puedan beneficiarse del tratamiento anticoagulante.

FACTORES ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON COVID 19: ROL DEL DÍMERO D COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD.

El dímero D es un polímero que se genera producto de la degradación de la fibrina y que sirve como “marcador serológico” dejando en evidencia la activación de la cascada de coagulación y la fibrinólisis. Además, es usado como ayuda diagnóstica no invasiva en la enfermedad trombótica venosa en pacientes con COVID-19 en etapas severas y críticas.^{26,10}

Los primeros informes de aumento del dímero D en pacientes con COVID 19 fueron reportados en China en diciembre del 2019 y febrero del 2020, el primer estudio fue hecho

por Du et al²⁷ en una cohorte de 179 pacientes hospitalizados por neumonía por COVID 19, en aquellos pacientes que fallecieron (11.7%) el dímero D estuvo aumentado 10 veces comparados con los sobrevivientes (0.4–10 ug / ml vs 0.3–1.2 ug /ml, respectivamente), en el análisis univariado se obtuvo un OR=3,474; IC 95%= 1,152-10,481 y valor p=0,027, mientras que el análisis multivariado no pudo demostrar la asociación. Este estudio concluye, identificando cuatro predictores de alta mortalidad entre la población general de pacientes con neumonía COVID-19: edad ≥ 65 años, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares concurrentes preexistentes, linfocitos T CD3⁺ CD8⁺ ≤ 75 linfocitos/ μ L y troponina cardíaca I ≥ 0.05 ng/mL. El otro estudio fue realizado por Cho et al³¹ con 158 pacientes, al 97.5% se les detectaron aumentos del dímero D, 32.9% presentaron TVP con valores de dímero D más altos comparados con aquellos que no desarrollaron TVP (6,16-36,5 ug / ml vs 1,03-9,126 ug / ml, respectivamente). Los niveles de dímero D están uniformemente elevados en pacientes con COVID-19, aunque los criterios de predicción estándar no lograron predecir TVP, el análisis mostró que un dímero D menor de 6,4 ug/ml puede excluir la TVP, lo que podría limitar la necesidad de un examen ecográfico dúplex venoso.

Ya en un gran grupo con 1561 pacientes de los cuales el 23.4% tenían infección severa por COVID-19 con valor de dímero D promedio de 1.8 ug/ml (0.9–4.6 ug/ml; p< 0.001). Estos pacientes presentaban factores de riesgo en lo que sobresa la edad (>60 años) y enfermedades cardiovasculares, y a quienes se le asoció altas tasas de mortalidad intrahospitalaria ²⁸, para Naymagon et al³³ con 2032 pacientes se midieron los valores de dímero D al ingreso: > 2 ug/ml, > 5 ug/ml y > 10 ug/ml en 35.1%, 13 % y 6.9% de pacientes, respectivamente. En el análisis multivariable del dímero D al ingreso por cada 1 ug/ml de aumento, la mortalidad intrahospitalaria aumentaba en 6% [Hazar Ratio (HR) de 1,06 (IC del 95%: 1,04-1,08, p <0,0001)]. Aunque los niveles de dímero D al ingreso

y durante estancia hospitalaria o en UCI están asociados con malos resultados en COVID-19, no se tienen características de desempeño limitadas como pruebas de pronóstico.

Se examinó diferentes parámetros de coagulación en 94 pacientes donde el valor promedio del dímero D era de 10,36 vs a 0,26 ng / L; $p < 0,001$. Y de los productos de degradación de la fibrina 33.83 mg/L con fibrinógeno 5,02 g/L, muy por encima de otros parámetros como tiempo de protrombina, conteo de plaquetas, valor de INR²⁹, concluyendo que la función de coagulación en pacientes con SARS-CoV-2 está significativamente alterada en comparación con personas sanas, pero la monitorización de los valores de dímero D puede ser útil para la identificación temprana de casos graves; así también, en otro estudio multicéntrico con 191 pacientes, 91 (48%) tuvieron alta tasa de mortalidad por presentar comorbilidades y elevación del dímero D $> 1 \mu\text{g/ml}$, en el cual concluyeron que los posibles factores de riesgo de edad avanzada, puntuación SOFA alta y dímero D mayor de $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ podrían ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con mal pronóstico en una etapa temprana.³⁰

García et al³² en un estudio retrospectivo realizado en España con 21 pacientes en quienes el aumento de dímero D en $1.6 \mu\text{g/ml}$ al día 1 hasta $5.1 \mu\text{g/ml}$ al día 9 ($p < 0.023$) se le asoció riesgo de desarrollo de embolia pulmonar (OR 1.67 en el día 3; OR 1.98 en día 6; OR 2.39 en el día 9 de hospitalización), llegando a intubación y mayor riesgo de mortalidad por EP; por lo que se concluye que los pacientes con enfermedad grave de COVID-19 con niveles más altos de dímero D que requieren intubación orotraqueal, tienen un mayor riesgo de desarrollar embolia pulmonar ($p < 0.008$).

En el estudio retrospectivo realizado por Cheng et al³⁴ con 305 pacientes a quienes se le realizaron parámetros bioquímicos entre ellos dímero D, lo niveles de incremento de este marcador se asociaron a aumento de mortalidad intrahospitalaria (HR 1.15, 95% 1.11–119, $P < 0.0001$) empero, estos estuvieron a la par con el aumento del nitrógeno sérico

como predictores de mortalidad, los valores para el dímero D de fue mayor de 0.85 ug/ml, concluyendo que la combinación de $BUN \geq 4,6$ mmol / L y dímero $D \geq 0,845$ $\mu\text{g} / \text{ml}$ parece identificar a los pacientes con alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria, por lo que puede resultar una poderosa herramienta de evaluación del riesgo para los pacientes con COVID-19 grave. En contraste con los hallazgos de Zhang et al¹¹, en quienes los valores de dímero D mayor a 2 ug/ml tuvieron más incidencia de mortalidad intrahospitalaria comparados en aquellos que tenían menos de ese valor.

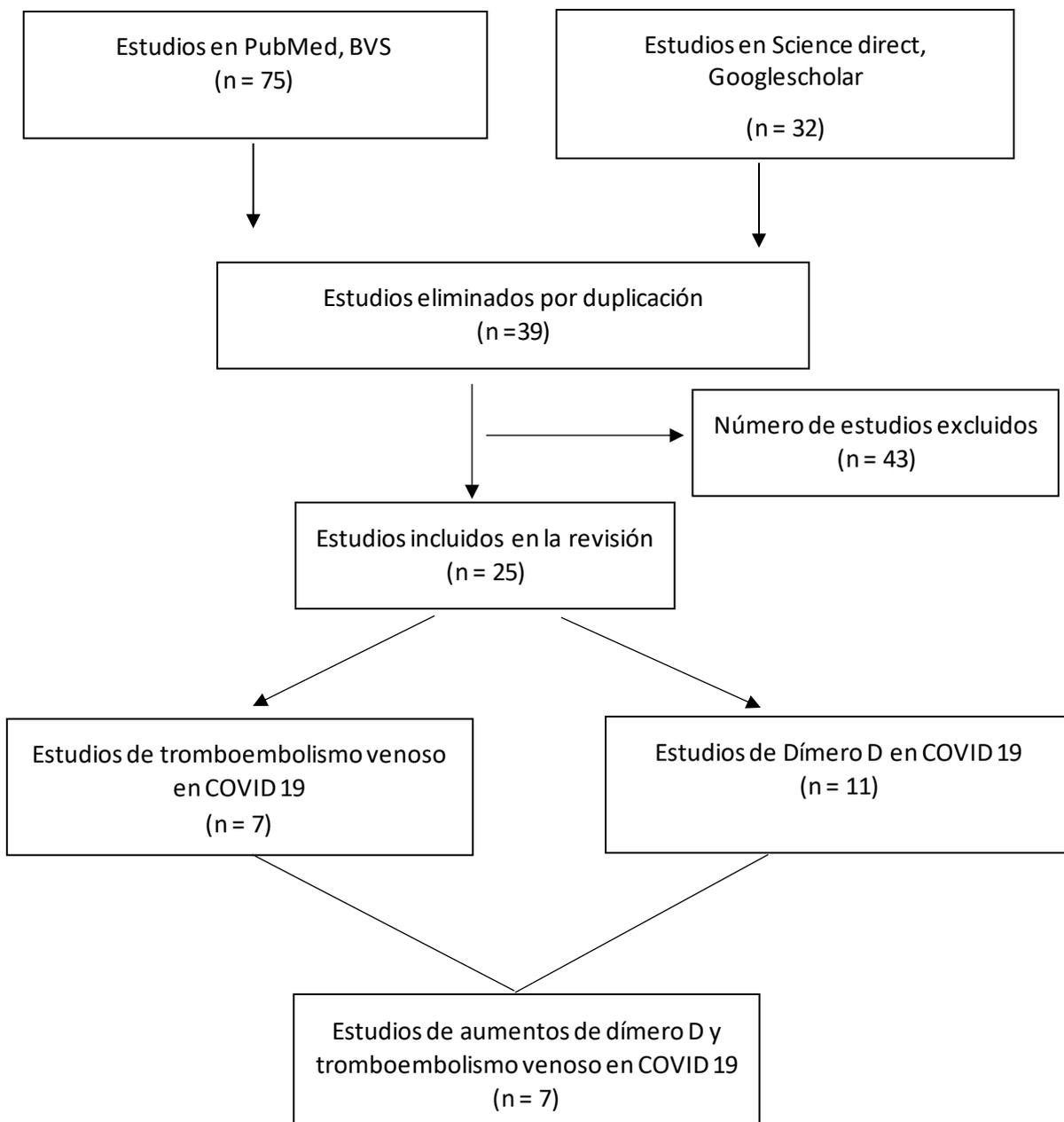
El estudio realizado en los Estados Unidos con 129 pacientes de los cuales el 23.25% necesitaron ventilación mecánica (VM) y con análisis multivariable que lo relacionó al aumento del dímero $D > 1\text{ug} / \text{ml}$ (OR 1.515, 95% CI 5.206-57.088; $p=0.0430$). Aquellos con requerimiento de VM tenían mayor edad, sexo masculino, enfermedad de las arterias coronarias, diabetes y obesidad, en comparación con los pacientes que fueron destetados con éxito del ventilador, los cuales eran más jóvenes y ninguno de ellos tenía insuficiencia cardíaca o CAD. Así mismo, reveló que los niveles elevados de dímero D, ferritina e hipoxemia (saturación de oxígeno $<90\%$) al ingreso se asocian con mayores probabilidades de insuficiencia respiratoria hipóxica aguda dependiente del ventilador en pacientes con COVID-19.³⁵

The European RISC 19 en una cohorte de 639 pacientes, 62.3% estuvieron en UCI y 68.8% con ventilación mecánica y valor de dímero D promedio de 11,49 ug/ml (7,20 – 20,34 ug/ml). Del 22.8% que estuvieron en UCI fallecieron y el valor promedio de dímero D fue de 19,0 ug/ml (8,3 – 46,20 ug/ml), el resto tuvo tasa de mortalidad del 32%; por lo que la cohorte europea RISC-19-ICU demuestra una mortalidad moderada en UCI del 24% en pacientes críticamente enfermos con COVID-19; por otro lado, en contraste con los factores de riesgo de mortalidad previamente informados en pacientes hospitalizados con COVID-19, los hallazgos sugieren que solo la creatinina, dímero D, lactato, potasio,

relación P/F y gradiente alveolar-arterial al ingreso y la cardiopatía isquémica son predictores de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.³⁶

Aunque el dímero D ha sido subvalorado en algunas instituciones de salud, en los escenarios clínicos que pone el COVID-19 es importante realizarlo y más aún en etapas críticas, pues se ha comprobado que un aumento de este biomarcador en una población aparentemente sana predice mortalidad por muchas infecciones.

RESULTADOS



CONCLUSIONES

Hasta la realización de esta revisión de artículo hubo más de 10 millones de infectados con medio millón de muertes. Estudios retrospectivos mostraron que los hallazgos de laboratorio encontrados en pacientes con COVID-19 con sospecha de tromboembolismo venoso son: alteración en el tiempo de protrombina, un leve a moderado descenso en el recuento de plaquetas y un incremento de la concentración de dímero D. Los valores del dímero D significativamente elevados se han relacionado con mayor riesgo de mortalidad en pacientes en estados severo o críticos con sospechas de TEV. Los hallazgos presentados en esta revisión permiten al autor concluir que valores superiores a lo normal de este marcador harían sospechar una situación clínica trombótica venosa como EP o TVP asociadas a mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria.

TABLA 1. Estudios sobre el valor de Dímero D en pacientes con severidad en COVID-19

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	PAIS	TIPO DE ESTUDIO	NUMERO DE MUESTRA	COMENTARIOS
Al-Samkari et al²⁰ 2020	Estados Unidos	Estudio Retrospectivo Multicéntrico	n =400	Valor del Dímero D predictivo de complicaciones asociadas a la coagulación durante la hospitalización dímero D > 25,00 ug / ml, OR ajustado para trombosis: 6,79 (2,39-19,30), OR para sangrado: 3,56 (1,01-12,66)] enfermedad crítica y muerte. Valor de p<0.0001
Artifoni et al³⁷ 2020	Francia	Cohorte Retrospectivo	n = 71	El VPN del dímero D < 1ug/ml fue de 90 % para TEV y 98% EP, y el VPP > 3 ug/ml de dímero D fue de 47% y 68%, respectivamente. p<0.0021
Wu et al³⁸. 2020	China	Cohorte Retrospectivo	n = 201	84/201 pacientes desarrollaron SDRA, de los cuales el 52.4% (44/84) fallecieron. En el análisis bivariable D-dimer (HR, 1.03; 95% CI, 1.01-1.04; p<0.001) estuvo mayor asociado a desarrollo de SDRA y muerte. Adultos mayores y comorbilidades como diabetes, hipertensión, estuvieron más asociadas a desarrollo de SDRA y muerte

HR: Hazar Ratio; OR: odds ratio; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo

Wang et al³⁹ 2020	China	Estudio de Casos Retrospectivos de un solo centro	n = 138	36/138 pacientes fueron internados en UCI con niveles de dímero D 41,4 ug/ml (19,1-132,4 ug/ml) vs los no en UCI 16,6 ug/ml (10,1-28,5 ug/ml) p<.001. Los pacientes en UCI fueron > 66 años con más comorbilidades
Huang et al⁴⁰ 2020	China	Casos Retrospectivos	n = 41	13/41 pacientes estuvieron en UCI con requerimiento de oxígeno. La media del dímero D era de 2.4 ug/ml (0.6–14.4; p<0.0042) comparado con los no en UCI 0.5 ug/ml (0.3–0.8 ug/ml)
Poissy et al⁴¹ 2020	Francia	Reporte de serie de casos	n= 107	22/107 pacientes en UCI que en los 15 días admitidos hubo un 20.4% de incidencia de EP con aumentos de dímero D SHR 1,73; IC del 95%, 1,10 a 2,72)
Middeldorp et al⁴² 2020	Países Bajos	Estudio cohorte en un solo centro	n= 198	El 38% fueron admitidos a UCI con niveles de dímero D > 2 ug/ml (p< 0.006), y 20/75 pacientes desarrollaron TEV asociado a muerte (HR, 2.7; 95% CI, 1.3-5.8)

CONFLICTO DE INTERÉS: Los autores niegan conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO: Autofinanciado

AGRADECIMIENTOS

Vásquez Tirado Gustavo Adolfo: Médico internista del Hospital Regional de Trujillo, Doctor en investigación Clínica. Realizó corrección, observación y asesoramiento del artículo de revisión

Orlando Becker Cilliani Aguirre: Médico Internista y tesista. Realizó corrección, observación y co-asesoramiento del artículo de revisión

BIBLIOGRAFIA

1. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha R. World Health Organization declares Global Emergency: A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19), *Int J Surg* 2020 Apr; 76:7176. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034.
2. World Health Organization (2020) Novel Coronavirus (2019-nCoV): Situation Report – 14 september 2020.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou ChQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei ChL, Hui DSC, Du B, Li LJ, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronaviru Disease 2019 in China; *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [published online March 5, 2020]. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
5. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* junio de 2020;92(6):568-76. doi: 10.1002/jmv.25748
6. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-toLymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. *medRxiv.* 2020; 807:2020.02.10.20021584.
7. Escobar G, Matta J, Ayala R, Amado J. Características clinicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por covid-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev. Fac. Med. Hum.* vol.20 no.2 Lima abr./jun 2020 doi.org/10.25176/rfmh.v20i2.2940
8. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. «Hypothesis for Potential Pathogenesis of SARS-CoV-2 Infection-a Review of Immune Changes in Patients with Viral Pneumonia». *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
9. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARSCoV-1, MERS-CoV and lessons from the past *J Clin Virol.* 2020 Jun; 127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
10. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Leve M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 DOI:10.1111/jth.14810

11. 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(6):1324-9. doi: 10.1111/jth.14859.
12. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy, *J Thromb Haemost JTH* (2020) doi: 10.1111/ jth.14817.
13. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept*. 2012; 2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294
14. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020; 215:108427.
15. Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, Veropalumbo E, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis (Berl)*. 2020 Jul 20:/j/dx.ahead-of-print/dx-2020-0078/dx-2020-0078.xml. doi: 10.1515/dx-2020-0078.
16. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Jun. doi: 10.1111/jth.14975.
17. Franco-Moreno A, et al. Tromboembolismo pulmonar y COVID-19: un cambio de paradigma. *Rev Clin Esp*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.006>.
18. 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 JTH* 18 (4) (2020) 844–847 DOI: 10.1111/jth.14768.
19. 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. doi: 10.1111/jth.14830.
20. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, Goodarzi K, Bendapudi PK, Bornikova L, Gupta S, Leaf DE, Kuter DJ, Rosovsky RP. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul 23; 136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520.
21. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, 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

22. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, Van Paassen J, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
23. Helms, J, CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis), Tacquard, C, Severac, F, Leonard-Lorant, I, Ohana, M, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study, *Intensive Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
24. Whyte MB, Kelly PA, Gonzalez E, et al. Pulmonary embolism in hospitalised patients with COVID-19, *Thrombosis Research* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.025>
25. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Brederke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18; 173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003.
26. López-Salvio YM, Herrera-Rodríguez LJ, Guzmán-Silahua S, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B. Dímero D papel en patología trombótica. *El Residente*. 2018; 13 (1): 12-22
27. Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a Prospective Cohort Study. *Eur Respir J*. 2020;55:2000524
28. Yu HH, Qin Ch, Chen M, Wang W, Tian DS. D Dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thrombosis Research* 195 (2020) 219–225 doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047
29. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
30. Zhou F, Yu T, Du R, 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. [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

31. Cho ES, McClelland PH, Cheng O, Kim Y, Hu J, Zenilman ME, D' Ayala M. Utility of D-dimer for diagnosis of deep vein thrombosis in COVID-19 infection, *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.07.009>
32. García-Olive I, Sintes H, Radua J, Capa JA, Rosell A. D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respiratory Medicine* Volume 169, August 2020, 106023 doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106023
33. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, Van Gerwen M, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thrombosis Research* 196 (2020) 99–105. doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.032
34. Cheng A, Hu L, Wang Y, Huang L, Zhao L, Zhang C, Liu X, Xu R, Liu F, Li J, Ye D, Wang t, Lv Y, Liu Q. Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-Dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020) doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106110.
35. Mughal MS, Kaur IP, Jaffery AR, Dalmacion DL, Wang C, Koyoda S, Kramer VE, Patton CD, Weiner S, Eng MH, Granet KM, COVID-19 patients in a tertiary US hospital: Assessment of clinical course and predictors of the disease severity, *Respiratory Medicine* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106130>
36. Wendel Garcia PD, Fumeaux T, Guerci P, Heuberge DM, Montomoli J, Roche-Campo F. et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. , *EClinicalMedicine* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100449>.
37. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Rif F, Néel A, Lecomte R. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul; 50(1):211-216. doi: 10.1007/s11239-020-02146-z.
38. Wu Ch, 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 Mar 13; 180(7):1-11. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

39. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de marzo de 2020; 323(11):1061-9.
40. 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(10223):497-506.
41. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Las-salle F, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020,<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.5>
42. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism inhospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020,<http://dx.doi.org/10.1111/jth.14888>.
43. Carbonell, M. Bodí, G. Moreno R. et al. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Medicina Intensiva* 2020. Disponible en línea: 10.1016/j.medin.2020.06.006

