

Utilidad clínica de la elevación del dímero-D a la admisión en pacientes con sospecha de COVID-19

Clinical utility of elevated D-dimer on admission in patients with suspected COVID-19

Chuliber F¹, vanden Ryn R², Schutz N^{1,3}, Barrera L^{2,3}, López M^{2,3}, Raff C^{2,3}, Privitera V¹, Mezzarobba D¹, Villagra Iturre M¹, Viñuales E^{1,3}, Penchasky D^{1,3}, Jimenez G^{2,3}, Rolan M², Oyhamburu J^{2,3}, Arbelbide J^{1,3}, Martinuzzo M^{2,3}.

¹ Sección de Hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

² Laboratorio Central, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

³ Instituto Universitario del Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 14/4/2021

Fecha aprobación: 9/8/2021



ARTICULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 2: 8-19

Mayo - Agosto 2021

Palabras claves: SARS-CoV-2, COVID-19, dímero D, biomarcadores, neumonía.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, D-dimer, biomarkers, pneumonia.

Resumen

El dímero-D (DD) es un biomarcador que puede elevarse evidenciando estados de hipercoagulabilidad en COVID-19. Estudios previos asociaron su elevación como predictor de infección severa.

Estudio retrospectivo de cohorte de pacientes consecutivos adultos con sospecha de COVID-19 a quienes se les determinó DD. Se registraron los niveles de DD (primera consulta en el servicio de emergencias y pico en la internación) y otros biomarcadores (ferritina, láctico deshidrogenasa-LDH-, proteína C reactiva-ultrasensible -PCRu-). El DD fue expresado en ng/mL FEU y ajustado por edad como razón paciente / valor de DD esperable ajustado por edad (razón P/DD AE). Se compararon los grupos COVID-19 positivos y negativos y se evaluaron los factores asociados a severidad y muerte.

De los 723 pacientes incluidos, en 162 se confirmó

COVID-19. Los pacientes con COVID-19 presentaron menor DD [465(226-880) vs 691(295-1823) ng/mL FEU, $p < 0.0001$] y de P/DD AE [0,76(0,44-1.30) vs 1,21(0,55-2.68) ng/mL FEU, $p < 0,0001$], que los COVID-19 negativos. Los pacientes con neumonía tuvieron mayores niveles de P/DD AE que aquellos con infecciones respiratorias altas en ambos grupos. En los pacientes COVID-19-positivos con neumonía, el DD > 500 ng/mL FEU al diagnóstico se asoció con mayor severidad [OR ajustado 10,73(IC95% 1,1-104,1), $p = 0,04$], sin observarse cuando se utilizó el P/DDAE > 1 [OR crudo 2,29 (IC95% 0,84-6,24), $p = 0,10$]. En ese grupo no hubo diferencias estadísticamente significativas en el DD entre fallecidos y sobrevivientes. Por el contrario, los pacientes COVID-19-negativos fallecidos tuvieron niveles significativamente más altos de DD (admisión y pico en internación).

DD no es un biomarcador específico de infección por SARS-CoV-2, y su incremento es más pronunciado en pacientes que desarrollan neumonías de otras etiologías. Considerar el DD ajustado por edad puede evitar una sobre-estimación en su valor pronóstico en los pacientes con COVID-19 en su evaluación en el departamento de emergencias.

Abstract

D-Dimer (DD) is a biomarker that may increase in evidence of hypercoagulable states in COVID-19. Previous studies have associated its elevation as a predictor of severe infection.

Retrospective cohort study of patients with suspicion of COVID-19 and DD measurement. Plasma levels of DD at first consultation and the DD peak during hospitalization were recorded (expressed in ng/mL FEU or as patient/age-adjusted expected ratio-P/AA DD-). COVID-19 positive and negative groups were compared. Factors associated with severity and death were evaluated in both groups.

Out of 723 patients included, 162 were diagnosed with SARS-CoV-2 infection. COVID-19 patients had lower levels of DD [465(226-880) vs 691(295-1823) ng/mL FEU, $p < 0.0001$] and P/AA DD [0.76(0.44-1.30) vs 1.21 (0.55-2.68), $p < 0.0001$] than negative ones. Patients with pneumonia had higher P/AA DD than those with upper airways infections in both groups. In COVID-19 patients with pneumonia, $DD > 500$ ng/mL FEU at diagnosis was associated with an increased risk of severity [ORa 10.73(95%CI 1.1-104.1), $p = 0.04$], however it was not evidenced with P/AA $DD > 1$ [ORc 2.29 (95%CI 0.84-6.24), $p = 0.10$]. In this group, DD at admission was not different in deaths compared with survivors. Deceased COVID-19-negative patients had higher levels of DD (admission and during hospitalization). DD seems not to be a specific biomarker of COVID-19 infection, and its increase is more pronounced in patients who developed pneumonia from other etiologies, when evaluated in the emergency department considering age-adjusted DD reference values could avoid the overestimation of its prognostic value in COVID-19 patients.

Introducción

El COVID-19 tiene un amplio espectro de severidad, y aunque la mayoría de los casos son asintomáticos o leves, un grupo de pacientes puede desarrollar una

infección severa⁽¹⁾. Se ha postulado que la hipercoagulabilidad y la respuesta trombo-inflamatoria gatillada por el SARS-CoV-2 juegan un rol clave en el desarrollo de la injuria pulmonar que pueden presentar algunos pacientes⁽²⁾.

La elevación del dímero D (DD) fue uno de los principales marcadores asociados a los posibles estados de hipercoagulabilidad. Aunque constituye un biomarcador de formación y degradación de fibrina, diferentes condiciones clínicas y la edad pueden incrementar sus niveles plasmáticos⁽³⁾.

Desde el inicio de la pandemia, muchos estudios publicados asignaron un valor pronóstico a la elevación del DD a la admisión y durante la evolución de la infección, concluyendo que los pacientes con enfermedad severa o muerte presentaban niveles altos de este biomarcador^(4,5).

Los objetivos de nuestro estudio fueron 1) evaluar los niveles de DD (y otros biomarcadores como LDH, PCR y ferritina) a la admisión en el departamento de emergencias, en pacientes con sospecha clínica de infección por SARS-CoV-2, 2) comparar los niveles plasmáticos de esos biomarcadores en las poblaciones con confirmación diagnóstica de COVID-19 versus aquellos en los que se descartó el cuadro clínico, 3) comparar en cada una de las poblaciones mencionadas los biomarcadores según el desarrollo de neumonía o infección respiratoria alta, y 4) analizar si la elevación del DD o su razón DD respecto al límite ajustado a la edad (P/DD AE) estuvo asociado con el desarrollo de neumonía severa o muerte.

Materiales y métodos

Población y colecta de datos

Realizamos un estudio retrospectivo de cohorte entre marzo y junio de 2020 en un Hospital Universitario. Se incluyeron a los pacientes consecutivos con edades mayores de 17 años con sospecha clínica de COVID-19 a quienes se les determinaron los niveles de DD a la admisión. Se utilizaron las guías de Ministerio de Salud de la Nación Argentina para definir los casos sintomáticos con sospecha de COVID-19 (<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>).

Se excluyeron a los pacientes asintomáticos o en tratamiento anticoagulante, mujeres embarazadas o sin datos suficientes en las historias clínicas.

La información fue obtenida mediante la revisión de

las historias clínicas electrónicas y colectadas en reportes estandarizados

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética para los Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires

Variables clínicas

En los pacientes con sospecha de COVID-19 clasificamos los tipos de infección mediante radiografía o tomografía computada de tórax en neumonía o infección respiratoria alta. La neumonía severa fue definida por falla respiratoria (presión de oxígeno en sangre <60 mmHg y/o de dióxido de carbono >45 mmHg)⁽⁶⁾ o requerimiento de ventilación mecánica. A su vez se registraron los antecedentes de insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina menor de 60 ml/min calculado por Cockcroft-Gault), enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria), enfermedad pulmonar obstructiva crónica -EPOC- (de acuerdo a las guías GOLD⁽⁷⁾), cirrosis hepática (diagnosticada por ultrasonido, elastografía o biopsia), obesidad (IMC > 30) y diabetes mellitus (según las guías de la ADA⁽⁸⁾). También se definió la presencia de tumores sólidos malignos activos (diagnóstico en los 6 meses previos, o con enfermedad persistente o recurrente) y de enfermedad onco-hematológica activa (sin evidencia de remisión completa).

Pruebas de laboratorio

- Pruebas de detección de SARS-CoV-2 (COVID-19): los casos confirmados fueron definidos utilizando pruebas de RT-PCR de hisopados naso u orofaríngeos.

- Ensayo de DD: los niveles plasmáticos de DD fueron determinados mediante un enzimo inmunoensayo con detección fluorogénica (Vidas D-Dimer Exclusion-II) en instrumento VIDAS (Biomérieux, Francia). Los niveles de DD fueron registrados a la admisión en el departamento de emergencias. En los casos de neumonía, también se registró el mayor valor de DD (pico) de las determinaciones que fueron solicitadas en la internación por los profesionales tratantes. El DD fue expresado en ng/mL FEU y como una razón paciente/límite superior normal (P/LSN). Razones: 1=500 (estándar LSN), 3=1500 y 6=3000 ng/mL FEU. Además, el DD se expresó en razones utilizando el valor esperado según la edad (edad en años x 10 a partir de los 50 años), P/DD AE. El punto de corte mencionado es una extrapolación

de evaluaciones previas en pacientes con eventos tromboembólicos.

- Otros parámetros de laboratorio: también se registraron a la admisión los recuentos de linfocitos y neutrófilos ($\times 10^6/L$) y de plaquetas ($\times 10^9/L$) realizados en instrumentos Hemacell-DXH800 (Beckman-Coulter, USA). Se calculó la razón neutrófilo/linfocito. La ferritina, medida por método inmunoturbidimétrico de Beckman Coulter con reactivos de la misma marca en Autoanalizador AU 5400, se expresó en mg/dL, la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-u) a través de un ensayo inmunológico de alta sensibilidad con reactivos de Beckman Coulter en analizadores AU 5400 de Beckman Coulter y se expresó en mg/L. La actividad de láctico deshidrogenasa (LDH) por un método cinético con reactivos de Beckman Coulter en analizadores AU 5400 de la misma marca. Se consideraron los niveles de ferritina >1000 ng/mL FEU y PCR-u >50 y 100 mg/L en el análisis de regresión logística.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo utilizando las medias y los desvíos estándares o las medianas y los rangos inter cuartiles según la distribución de las variables.

Los pacientes con y sin COVID-19 se compararon mediante *Chi2* para variables categóricas y t-test o *Rank sum* test para variables continuas dependiendo de su distribución. En cada grupo (COVID-19 positivo y negativo) se compararon los parámetros de laboratorio entre los pacientes con neumonía y con infecciones respiratorias altas y, además, se evaluaron las variables asociadas al desarrollo de enfermedad severa y muerte. Mediante regresión logística se evaluaron los factores asociados a neumonía severa utilizando análisis uni y multivariados. Se consideró a una $p < 0,05$ como significativa. Los parámetros de laboratorios se correlacionaron mediante un test de Spearman. Con respecto a *r* y el grado de correlación, se consideró moderado el grado de correlación entre 0.4-0.6, buena correlación > 0.7 y excelente >0.9. Se realizaron curvas ROC para valores absolutos de DD y para P/DD AE. Se utilizó Stata 13 como programa estadístico.

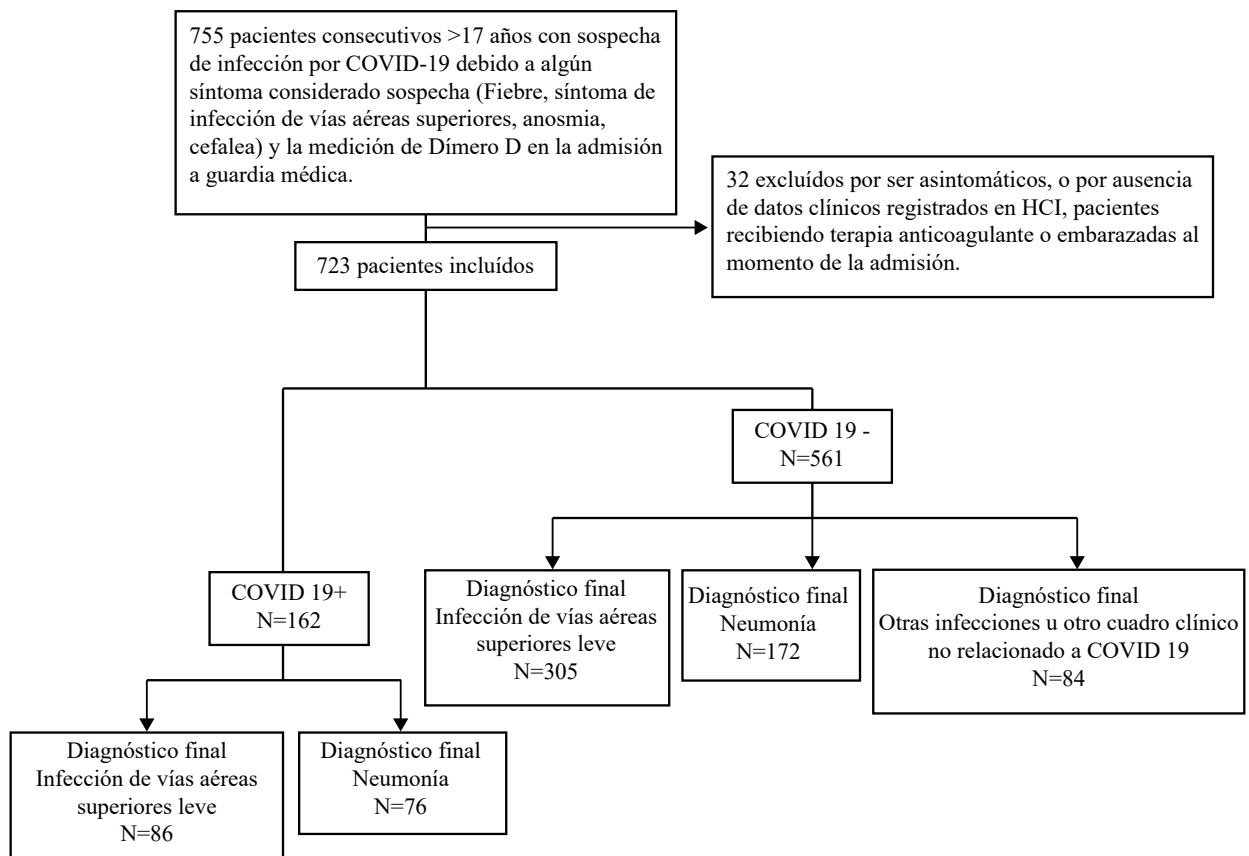
Resultados

Entre el 20 de marzo y el 1 de junio de 2020, se evaluaron 755 pacientes por sospecha de COVID-19 y

723 fueron incluidos para el análisis. La infección por SARS-CoV-2 se confirmó en 162 casos (Figura 1). La mediana de edad fue de 57 años (RIC 38-77), y 389 (54%) fueron mujeres. Las comorbilidades más frecuentes fueron: obesidad (20%), falla renal (14,5%), enfermedad cardíaca (14,5%), EPOC (11%). Ningún paciente con COVID-19 confirmado desarrolló una complicación trombótica sintomática. Entre los pacientes con y sin COVID-19, la distribución de edad y sexo fue similar, 53 (RIC 35-76) y 57 (RIC 39-77) años, 51 y 55% de mujeres, respectivamente. Los pacientes COVID-19 positivos tuvieron niveles más bajos de DD que los pacientes sin COVID-19: [465 (RIC 226-880) vs 691,5 (RIC 295-1823), $p=0,0001$], [0,92 (RIC 0,45-1,76) vs 1,38 (RIC 0,59-3,65), $p< 0,0001$] y [0,76 (RIC 0,44-1,30) vs 1,21 (RIC 0,55-2,68), $p= 0,0001$], expresados en ng/mL FEU, en P/LSN, y valor P/DD AE, respectivamente. Los pacientes COVID-19 positivos también presentaron menores niveles de PCR-u [7,5 (RIC 2,8-27,8) vs 16,45 (RIC 3-65,1) mg/L, $p=0,0071$], recuento de

neutrófilos [3432 (RIC 2520-4826) vs 5333 (RIC 3285-8853) $\times 106/L$, $p=0,0001$], y razón N/L [3,09 (RIC 1,63-4,41) vs 4,51 (RIC 2,18-9), $p= 0,0001$]. El 34% de la cohorte total presentó neumonía. La tabla 1 muestra los parámetros de laboratorios a la admisión de los pacientes que desarrollaron neumonía y de aquéllos con infección de las vías aéreas altas. En ambos grupos los pacientes con neumonía fueron más añosos y presentaron mayores niveles al diagnóstico de DD, PCR-u, LDH, ferritina y razón N/L. Los niveles de DD correlacionaron significativamente con la PCR-u y LDH tanto en los grupos de pacientes COVID-19 positivos y negativos. El DD se correlacionó con ferritina sólo en COVID-19 positivos, pero no lo hizo con el recuento de linfocitos en ninguna de las dos poblaciones (Figuras 2 a y 2 b). De los 248 pacientes evaluados por neumonía, 76 fueron COVID-19 positivos. La tabla 2 compara los grupos con neumonía secundaria a COVID-19 versus las neumonías de otras etiologías. Los pacientes con neumonía por COVID-19 tuvieron niveles más bajos de DD (expresado en ng/mL FEU, P/LSN

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos



y razón P/DD AE), PCR-u y recuento de plaquetas (aunque dentro del rango de referencia) al diagnóstico. Por otro lado, los pacientes con neumonía por COVID-19 tuvieron valores picos de DD menores durante la internación que aquéllos con neumonía de otras etiologías (Tabla 2).

Los factores asociados a severidad en los pacientes con neumonía se muestran en la tabla 3. Los COVID-19 positivos con un DD mayor a 500 ng/mL FEU al diagnóstico tuvieron mayor riesgo de progresión severa [ORa 10,73 (IC 95% 1,1-104,11),p=0.04].

Sin embargo esa asociación no fue significativa cuando se se utilizó P/DD AE [ORc 2,29 (IC 95% 0,84-6,24),p=0,104]. Por el contrario, en los pacientes COVID-19 negativos, el DD mayor a 3000 ng/mL FEU al diagnóstico y durante la internación (nivel pico) se asociaron con neumonía severa en el análisis univariado pero no en el multivariado.

En la figura 3 se observan las curvas ROC para neumonía severa en la cohorte de pacientes COVID-19 positivos (3a) y negativos (3b) para las razones P/LSN y P/DD AE. La sensibilidad fue mayor para

Tabla 1. Parámetros de laboratorio al momento de la admisión hospitalaria

Variable	COVID-19 (+)			COVID-19 (-)		
	Infección de vías aéreas respiratorias altas n= 86	Neumonía n=76	p	Infección de vías aéreas respiratorias altas n=305	Neumonía n=172	p
Edad (años) Mediana (RIC)	37,5 (30-50.5)	74,0 (60-86,7)	<0,001	45,0 (33,5-64)	77,0 (64-87,7)	<0,001
Sexo (Masculino, %)	53,5	46,1	0,431	42	46,9	0,338
DD ng/mL FEU Mediana (RIC)	301 (191-472)	819 (489-1263)	<0,001	431 (244-976)	1735 (777-3523)	<0,001
DD razón P/ LSN Mediana (RIC)	0,60 (0,39-0,95)	1,64 (0,98-2,53)	<0,001	0,86 (0,45-1,96)	3,55 (1,47-7,06)	<0,001
P/ DDAE Mediana (RIC)	0,55 (0,38-0,86)	1,06 (0,69-1,62)	<0,001	0,76 (0,44-1,63)	2,23 (1,04-4,56)	<0,001
Linfocitos x10 ⁶ /L Mediana (RIC)	1314 (918-1775)	1033 (796-1468)	0,010	1099 (725-1672)	1375 (899-1941)	0,001
Razón N/L Mediana (RIC)	2,3 (1,4-4)	3,6 (2,3-6,7)	<0,001	3,5 (1,9-6,6)	7,7 (3,8-14,1)	<0,001
Recuento de plaquetas x10 ⁹ /L Mediana (RIC)	212 (172-241)	187 (145-225)	0,009	216 (174-263)	238 (180-310)	0,014
PCR mg/L Mediana (RIC)	3,7 (2,1-9,7)	16,4 (7,2-46,5)	<0,001	6,8 (1,4-3,4)	69,3 (17,9-132,9)	<0,001
LDH Mediana (RIC)	165 (136-193)	234 (182-257)	<0,001	174 (151-221)	209 (164-264)	0,006
Ferritina mg/dL Mediana (RIC)	102 (97-292)	290 (148-780)	<0,001	174 (84-327)	279 (111-759)	0,007

RIC: rango intercuartilo, DD: dímero D, P: paciente, LSN: límite superior normal; P/ DD AE: paciente/DD ajustado a la edad; N/L: neutrófilo/linfocito; PCR: proteína C reactiva; LDH: láctico deshidrogenasa

ambas razones en los pacientes COVID-19 negativos, pero la especificidad mayor para los 3 puntos de corte evaluados (razones= 1, 2 y 3). La sensibilidad disminuyó en los 3 puntos de corte evaluados cuando la razón del DD se ajustó por edad, aumentando notablemente la especificidad solo en los pacientes COVID-19 positivos.

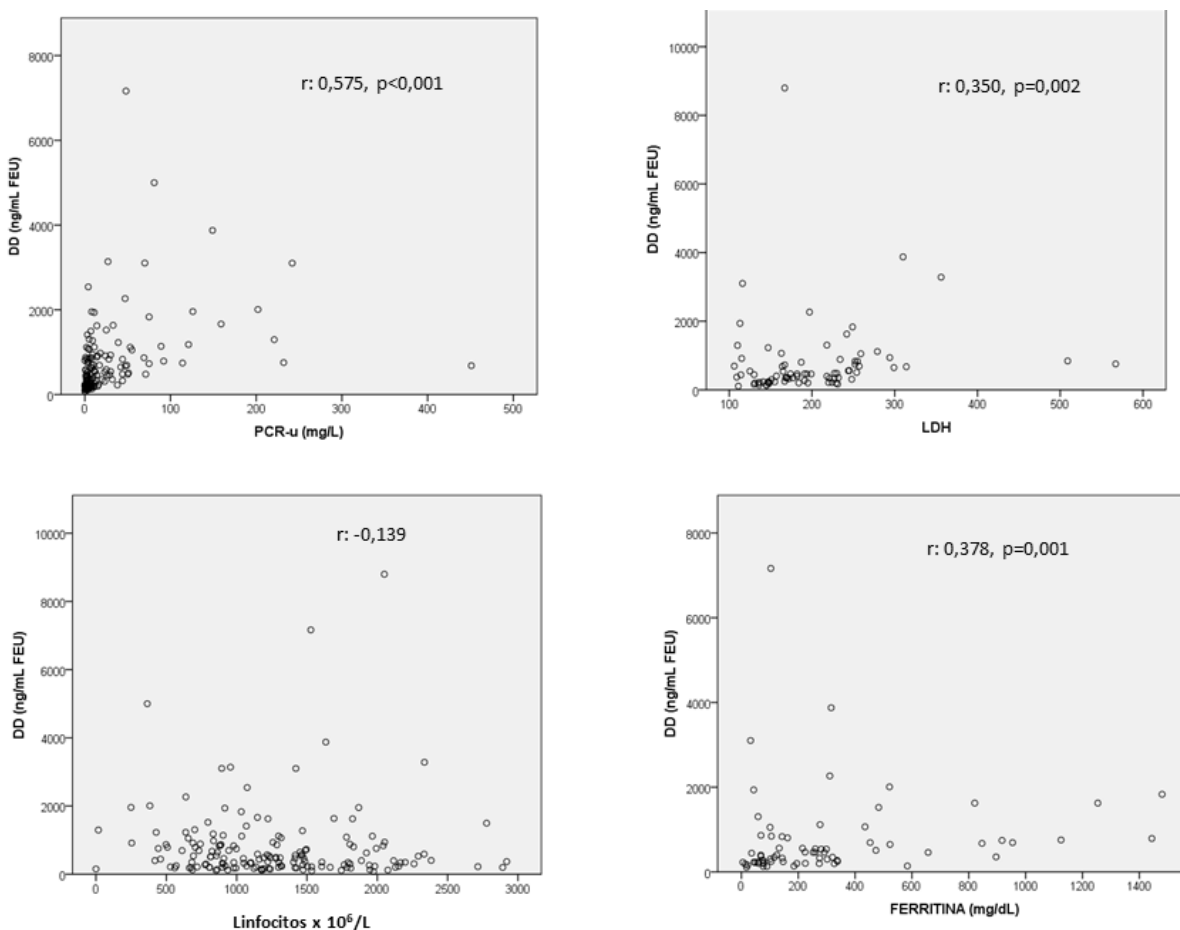
Discusión

El presente estudio se enfocó en la utilidad del DD en la evaluación en el departamento de emergencias como marcador de severidad en la infección por SARS-CoV-2. Se incluyeron a todos los pacientes con sospecha clínica de COVID-19 a quienes se les determinó DD, y la población COVID-19 negativa fue utilizada como cohorte control. Es importante remarcar que en nuestro hospital, al inicio de la pandemia, debido a la demora en la obtención del resultado de la PCR para SARS-CoV-2 (>24 horas), los niveles de DD y otros biomarcadores fueron evalua-

dos incluso antes de la confirmación de COVID-19. Además cabe destacar que en esta primera etapa de la pandemia, las neumonías no COVID fueron más frecuentes que en los meses siguientes post aislamiento obligatorio.

En nuestra cohorte, los pacientes COVID-19 negativos tuvieron niveles más altos de DD al momento de la admisión en el departamento de emergencias, incluso en pacientes que desarrollaron neumonía, con picos mayores de DD durante la internación. En ambos grupos (COVID-19 positivo y negativo) los pacientes con neumonía presentaron mayores niveles de DD que los pacientes con infecciones respiratorias altas. A su vez, esas diferencias también fueron observadas en otros marcadores inflamatorios como la PCR-u y ferritina, detectándose una correlación significativa entre DD y PCR-u. Por lo tanto, podríamos inferir que en nuestra cohorte el DD no fue un biomarcador de severidad específico para COVID-19.

Figura 2 a. Correlación entre el DD y otros parámetros de laboratorio en pacientes COVID-19 positivos. DD: dímero D; PCR-u: proteína C reactiva ultrasensible; LDH: láctico deshidrogenasa



Estudios publicados al inicio de la pandemia, correlacionaron los altos niveles de DD a la admisión con el desarrollo de infección severa y muerte por COVID-19, e introdujeron un concepto que ha sido cuestionado durante la pandemia y que pretendemos dilucidar en nuestro estudio⁽⁹⁾.

Un meta-análisis de 52 estudios evaluó los marcadores pronósticos en 6320 pacientes con COVID-19, reportando que la admisión a cuidados intensivos y la mortalidad fueron asociadas con los niveles altos de DD, PCR, neutrófilos y leucocitos⁽¹⁰⁾. Nos parece interesante destacar que los resultados de nuestra cohorte estuvieron en concordancia con esos hallazgos, aunque también tuvimos resultados similares en el grupo de pacientes COVID-19 negativos.

Estudios previos al desarrollo de la pandemia evaluaron el rol pronóstico del DD en pacientes con neumonía. En un estudio realizado por Ge y colaboradores, los pacientes con DD elevado tuvieron mayores niveles de marcadores inflamatorios y peores

resultados clínicos⁽¹¹⁾. Además, otros estudios evaluaron la importancia pronóstica del DD en pacientes con sepsis^(12,13).

Por otro lado, algunas publicaciones establecieron valores de 500⁽¹⁴⁾ o 1000 ng/mL FEU⁽¹⁵⁾ como punto de corte, asociándose con mala evolución clínica, e incluso niveles más elevados de DD, como 2000⁽²⁾ o 3000 ng/mL FEU⁽⁵⁾, con un incremento en el riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19. A la luz de nuestros hallazgos, es relevante resaltar que esos estudios no consideraron el punto de corte del DD ajustado a la edad. Observamos que en nuestra cohorte los pacientes COVID-19 positivos con neumonía y DD mayor a 500 ng/mL a la admisión tuvieron mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa, así como un valor pico elevado aumentó el riesgo de muerte. Sin embargo, es interesante destacar que cuando consideramos el P/DD AE aquellas diferencias no fueron encontradas. Por el contrario, en los pacientes COVID-19 negativos el DD mayor a 500

Figura 2 b. Correlación entre el DD y otros parámetros de laboratorio en pacientes COVID-19 negativos. DD: dimero D; PCR-u: proteína C reactiva ultrasensible; LDH: láctico deshidrogenasa

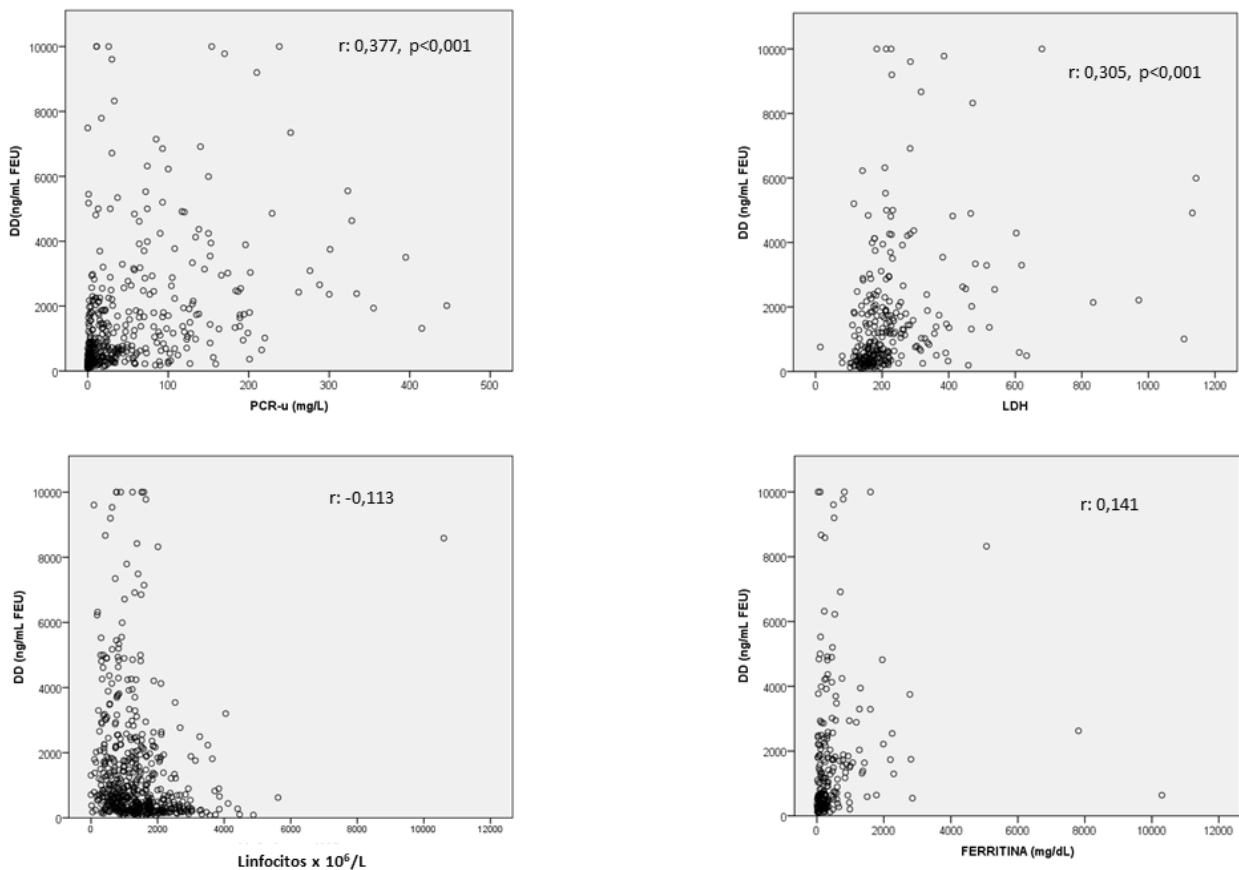


Tabla 2. Parámetros de laboratorio al momento de la admisión en pacientes que desarrollaron neumonía

	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	p
DD ng/mL FEU Mediana (RIC)	819 (495-1251)	1727 (722-3504)	0,0001
Razón DD P/LSN Mediana (RIC)	1,64 (0,99-2,5)	3,45 (1,44-7)	0,00001
P/DD AE Mediana (RIC)	1,06 (0,7-1,61)	2,23 (1,01-4,55)	0,0001
Pacientes con P/DD elevado AE, n (%)	41 (54)	134 (77)	0,0001
Pacientes con P/DD elevado AE >3	13 (17)	69 (39)	0,002
DD pico en internación ng/mL FEU	1180 (695-2295)	1735 (722-3542)	0,039
P/DD AE pico en internación ng/mL FEU	1,61 (0,98-2,79)	2,23 (1,01-4,5)	0,038
Neutrófilos x10 ⁶ /L Mediana (RIC)	3859 (2976-5535)	8351 (5154-10887)	0,0001
Razón N/L Mediana (RIC)	36 (2,34-6,72)	7,72 (4-7,07)	0,0001
TP (% ACT) Mediana (RIC)	82 (75,5-90,5)	73 (62-83)	0,0001
Recuento de plaquetas x10 ⁹ /L Mediana (RIC)	187 (145-225)	238 (180-307)	0,0001
PCR mg/L Mediana (RIC)	16,35 (7.3-49.2)	68,9 (18,1-130,4)	0,00001

RIC: rango intercuartilo, DD: dimero D, P: paciente, LSN: límite superior normal; P/ DD AE: paciente/DD ajustado a la edad; N/L: neutrófilo/linfocito; PCR: proteína C reactiva; TP: tiempo de protrombina

ng/mL a la admisión no se relacionó con severidad. El DD se incrementa naturalmente con la edad. Righini propuso que el punto de corte del DD en los pacientes mayores de 50 años debe incrementarse multiplicando la edad en años x 10⁽¹⁶⁾. Además, en las curvas ROC obtuvimos un AUC similar a la calculada en el meta-análisis mencionado previamente⁽¹⁰⁾ para valores de DD expresados en ng/mL FEU, con una alta sensibilidad a 500 ng/mL (razón P/LSN=1), pero marcadamente más baja cuando se evaluó la razón de DD ajustado a la edad=1. En el presente estudio, a diferencia de la mayoría de las publicaciones, analizamos la razón del DD ajustada a la edad sumado al valor absoluto, lo que probablemente nos permitió minimizar el sesgo, particularmente en pacientes mayores a 60 años con comor-

bilidades quienes presentan más frecuentemente enfermedad severa.

Finalmente, la mayoría de las investigaciones que evaluaron el rol pronóstico del DD en la infección por COVID-19 no presentaron grupo control. Yin y colaboradores desarrollaron un estudio de pacientes con neumonía secundaria a COVID-19 e incluyeron una comparación con una cohorte histórica de pacientes con neumonías de etiologías distintas al COVID-19. El grupo sin COVID-19 tuvo niveles más altos de DD (con una mediana mayor a 2000 ng/mL), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas⁽¹⁷⁾. En un estudio alemán de pacientes con neumonía severa con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, el grupo con COVID-19 tuvo niveles más bajos de DD que el de

Tabla 3. Factores asociados con neumonía severa. Análisis uni y multivariado.

	COVID-19 (+)				COVID-19 (-)			
	OR crudo (IC95%)	p	OR ajustado (IC95%)	p	OR crudo (IC95%)	p	OR ajustado (IC95%)	p
Sexo femenino	0,58 (0,22-1,5)	0,26	0,47 (0,14-1,56)	0,22	1,10 (0,58-2,09)	0,76	1,22 (0,59-2,51)	0,59
Edad >65 años	2,5 (0,81-7,72)	0,10	0,61 (0,13-2,83)	0,53	1,56 (0,72-3,37)	0,26	0,98 (0,96-1)	0,079
DD al diagnóstico >500 ng/mL FEU	13,81 (1,73-110,4)	0,013	10,73 (1,1-104,1)	0,04	2,37 (0,77-7,35)	0,13		
P/ DD AE al diagnóstico >1	2,29 (0,84-6,24)	0,104	<0,001		2,20 (0,94-5,15)	0,068		
DD al diagnóstico >3000 ng/mL FEU	2,17 (0,29-16,4)	0,45	<0,001		2,63 (1,32-5,23)	0,006	0,25 (0,02-2,80)	0,26
DD al diagnóstico >1500 ng/mL FEU	2,97 (0,81-10,9)	0,10			3,64 (1,84-7,2)	0,0001		
P/ DD AE al diagnóstico >1	1,37 (0,40-4,73)	0,61			1,15 (0,82-1,61)	0,41		
Pico de DD >3000 ng/mL FEU	4,42 (1,27-15,4)	0,02	2,65 (0,64-11)	0,180	3,30 (1,64-6,64)	0,001	10,77 (0,98-118,8)	0,052
Pico de P/DD AE >6	1,64 (0,33-7,94)	0,54			2,01 (0,93-4,34)	0,075		
PCR > 100 mg/L	3,60 (0,73-17,8)	0,11			1,84 (0,88-3,84)	0,10		
PCR > 50 mg/L	0,99 (0,94-1,04)	0,73			1,78 (0,83-3,84)	0,14		
Falla renal	9,43 (2,6-34,2)	0,001	6,20 (1,49-25,8)	0,012	4,20 (2,1-8,37)	0,001	5,28 (2,33-11,9)	0,0001

DD: dimero D, P/ DD AE: paciente/DD ajustado a la edad; PCR: proteína C reactiva;

las otras etiologías, aun teniendo en cuenta que el total de pacientes incluidos fue bajo⁽¹⁸⁾. En nuestro estudio, el uso de cohorte comparativa aportó valiosa información para ampliar nuestra experiencia.

Con respecto a las limitaciones de nuestro estudio podemos mencionar que fue llevado a cabo en los primeros estadios de la pandemia en nuestro país, por lo que sólo se observaron 25 casos severos de neumonía y 12 muertes en el grupo COVID-19. Además, se debe tener en cuenta que no se hallaron casos con trombosis sintomática, pero no se realizó una investigación sistemática por imágenes para

tromboembolismo no sintomático. Además se utilizó el P/DD AE, el cual está validado para enfermedad trombótica, pero no aún para coagulopatía por COVID-19. Consideramos que nuevos estudios prospectivos más amplios en población son necesarios, particularmente evaluando el DD durante la evolución de los pacientes, así como también al momento de la admisión.

Conclusiones

Los pacientes con infección por COVID-19 tuvieron niveles más bajos de DD a la admisión que aquellos

con infecciones de otras etiologías. Si bien en los pacientes con neumonía por COVID-19 un DD elevado a la admisión se asoció con mayor severidad, ese hallazgo no persistió cuando se utilizó el DD ajustado por la edad. Por este motivo, no podemos afirmar, como lo han hecho estudios previos, la utilidad pronóstica del DD en COVID-19. En base a nuestros hallazgos, nos preguntamos si el rol pronósti-

co del DD a la admisión puede estar sobreestimado considerando la ausencia de cohorte control en los estudios previos.

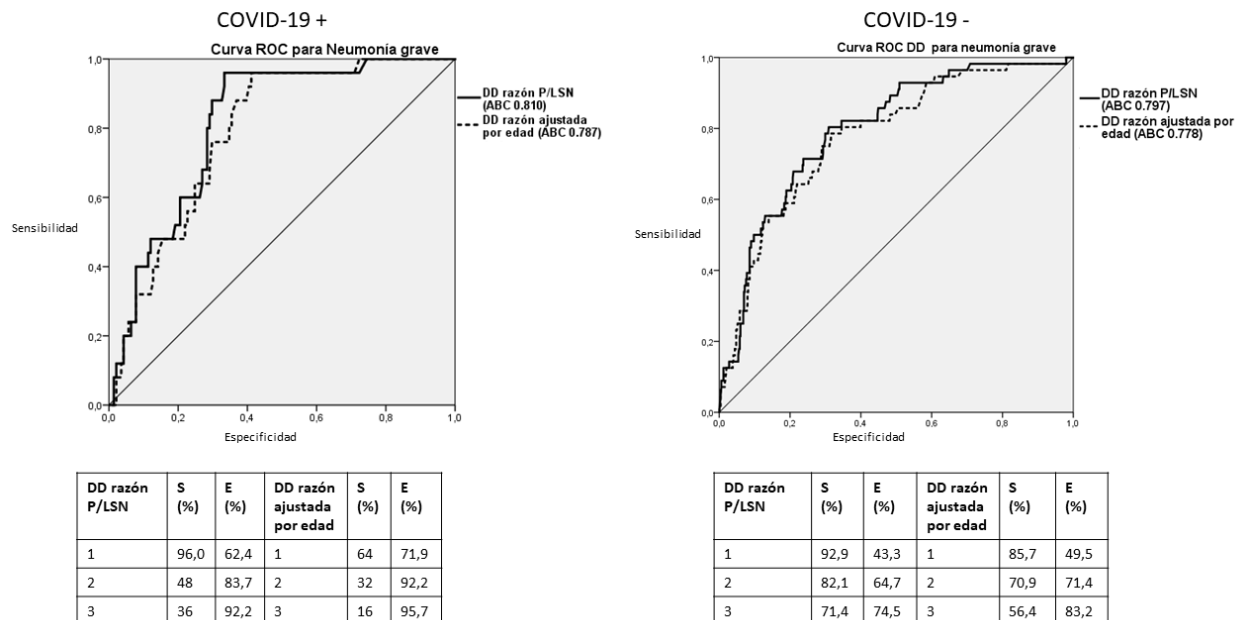
Agradecimientos a Anabella B. Smulever

Tabla 4. Evaluación de diferentes variables al momento de la consulta en el departamento de emergencias. Comparación entre los sobrevivientes y los fallecidos en los grupos COVID-19 positivos y negativos.

Variables	COVID-19 (+)			COVID-19 (-)		
	Muertos (n=12)	Vivos (n=64)	p	Muertos (n=26)	Vivos (n=146)	p
Edad en años Mediana (RIC)	88,1 (76,8-92,1)	73,5 (60-83,3)	0,015	82,7 (73,7-89,9)	76,5 (62,7-85,8)	0,033
Sexo MASC (%)	50	44,8	0,763	42,3	47,8	0,673
DD ng/mL FEU Mediana (RIC)	892 (678-1515)	756 (460-1228)	0,133	2003 (1452-4352)	1716 (711-3210)	0,017
Razón DD P/LSN>1 n (%)	12 (100)	45 (69,2)	0,131	26 (100)	126 (84,5)	0,031
P/DD AE Mediana (RIC)	1,05 (0,92-1,69)	1,06 (0,63-1,63)	0,251	3,41 (1,92-6,60)	2,18 (1,01-4,40)	0,022
Pico DD ng/mL FEU Mediana (RIC)	2058 (881-4779)	1116 (560-1957)	0,026	2003 (1498- 4898)	1637 (716-3182)	0,021
Pico de DD razón P/ LSN>1, n (%)	12 (100)	52 (81,25)	0,102	26 (100)	129 (86,5)	0,047
Pico P/DD AE Mediana (RIC)	3,40 (1-5,77)	1,5 (0,98-2,47)	0,113	3,42 (1,94-6,43)	2,16 (1-4,38)	0,027
PCR mg/L Mediana (RIC)	14 (6,5-47,2)	27 (8,1-69)	0,226	93 (37-1459)	67 (17-133)	0,286
Ferritina mg/dL Mediana (RIC)	664,7 (282-927)	278 (135-623)	0,254	359 (143-811)	283 (111-286)	0,526
Linfocitos x10⁶/L Mediana (RIC)	844 (556-943)	1086 (813-1648)	0,035	1231 (757-1728)	1088 (711-1716)	0,810
Razón N/L Mediana (RIC)	4,15 (3,30-10,48)	3,30 (2,0-5,6)	0,104	10,5 (3,5-19,4)	7,4 (4,0-13,4)	0,246
Recuento de plaquetas x10⁹/L Mediana (RIC)	145,5 (121,7-171,7)	194,3 (151,3-226,1)	0,022	255 (190,7-304,6)	235 (186,2-311,1)	0,548
Falla renal n (%)	6(50)	9(13,4)	0,008	13(50)	38(26)	0,019

RIC: rango intercuartilo, DD: dimero D, P: paciente, LSN: límite superior normal; P/ DD AE: paciente/DD ajustado a la edad; N/L: neutrófilo/linfocito; PCR: proteína C reactiva

Figura 3. Curvas ROC para neumonía severa en la cohorte de pacientes COVID-19 positivos (3a) y negativos (3b) para las razones P/LSN (razón DD del paciente respecto al límite superior normal) y P/DD AE (razón DD del paciente respecto al límite ajustado a edad)



Conflictos de interés: los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Bibliografía

- Zhu N, Zhang D, Wang W y col. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
- Zhang, Yan X, Fan Q y col. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-1329.
- Weitz JI, Fredenburgh J, Eikelboom J. A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;70(19):2411-2420.
- Wu C, Chen X, Cai Y y col. 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.
- Tang N, Bai H, Chen X y col. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
- Mouret U, Rodríguez M, López A y col. Comparación de criterios de Berlín vs Kigali para diagnóstico del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Med Crit.* 2019;33(5):221-232.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. www.goldcopd.org (2020, accessed 12 July 2020).
- Riddle M. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020; 43(8): 1980-1980.
- Huan H, Yanga L, Liu R y col. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-1120.
- Rami M, Elshazli D, Eman A y col. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological

- markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. PLOS ONE. 2020;15(8):e0238160.
11. Ge Y, Liu C, Wang N y col. Elevated Plasma D-Dimer in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients is Associated with an Increased Inflammatory Reaction and Lower Survival. Clin Lab. 2019;1: 65.
 12. Zhan ZG, Li CS. Prognostic value of D-dimer in patients with sepsis in emergency department: a prospective study. Chinese Critical Care Medicine. 2012;24:135-9. 21.
 13. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML y col. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. Am J Emerg Med. 2012;30(9):1991-9.
 14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708-1720.
 15. Zhou F, Yu T, Du R y col. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet- 2020;395:1054-1062.
 16. Righini M, Van Es J, Den Exter PL y col. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA- 2014;311:1117-1124.
 17. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. J Thromb Thrombolysis- 2020; 3:1-4. doi:10.1007/s11239-020-02105-8. Epub ahead of print-
 18. Hoechter DJ, Becker-Pennrich A, Langrehr J y col. Higher procoagulatory potential but lower DIC score in COVID-19 ARDS patients compared to non-COVID-19 ARDS patients. Thromb Res- 2020;196:186-192.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Cuando el tiempo cuenta,

Beleodaq[®]
(belinostat) para inyección

Nueva opción de tratamiento disponible **para PTCL** **recaído o refractario**

Primer inhibidor de histona desacetilasa en Argentina (HDAC)
con demostrada Eficacia en estudio BELIEF

Tasa de respuesta (N=120)

25,8%
TRO

Tasa de respuesta objetiva
(CR + PR) (95% IC: 18,3-34,6; n=31)

15,0%
RP

Respuesta parcial
(95% IC: 9,1-22,7; n=18)

10,8%
RC

Respuesta completa
(95% IC: 5,9-17,8; n=13)

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
Tasa de respuesta (porcentaje)

Considere el tratamiento con BELEODAQ[®] ante la primera recaída

Para mayor INFORMACIÓN IMPORTANTE RELATIVA A SEGURIDAD ver prospecto completo de producto.

Este medicamento se encuentra registrado bajo el régimen de "Condiciones Especiales" lo que implica que posee un Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad y por lo tanto el profesional tratante debe llevar un registro sistematizado del seguimiento de la eficacia y seguridad del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas.

FARMACOVIGILANCIA, RECLAMOS Y CONSULTAS MÉDICAS:

consultas.ar@pint-pharma.com - Línea Farmacovigilancia: (11) 5160-2777



BEL012.v2

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N° 59.128 Titular del certificado: Pint Pharma International S.A., Suiza. Elaborado por: Cenexi-Laboratories Thissen S.A., Rue de la papyrée 2-6, Braine L'Alleud 1420, Bélgica. Alternativamente acondicionado en Anderson Brecon Inc. (DBA Packaging Coordinators Inc.), 1635 New Milford School Road, Rockford, IL 61109, Estados Unidos. Importado y distribuido por: Pint Pharma Argentina S.A. Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Director Técnico: Verónica Padin - Farmacéutica M.N. 14.702

