

Valor pronóstico del dímero D al ingreso en pacientes COVID-19

Prognostic value of D-dimer at admission
in COVID-19 patients

Rosa C¹, Mereles S¹, Wiersba V², Valenzuela J², Frassa M²,
Princz M³, Tisi Baña M³, Alvarez J⁴, Pratesi P⁴, Bonorino J⁵, Rodriguez M⁶,
Brenzoni P¹, Colimodio P², Aris Cancela M²

¹Laboratorio, ²Hematología, ³Clínica Médica, ⁴Unidad de Cuidados Intensivos,
⁵Unidad de Cardiología Crítica y ⁶Urgencias. Hospital Universitario Austral.
Av. J. D. Perón 1500. CP: B1629AHJ, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

croasa@cas.austral.edu.ar

Fecha recepción: 6/4/2022

Fecha aprobación: 21/4/2022

MENCIÓN ESPECIAL E POSTER CONGRESO CAHT 2021



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 1: xx-xx
Enero - Abril 2022

Palabras claves: dímero D,
COVID-19,
tromboembolismo venoso.

Keywords: D-dimer,
COVID-19,
venous thromboembolism.

Resumen

El dímero D (DD) es un marcador de activación de la coagulación y la fibrinólisis disponible para la exclusión del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con baja probabilidad clínica pre test. La *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) publicó en el año 2020 una guía interina para la estratificación del riesgo al momento de la admisión de pacientes con COVID-19, basada en parámetros de laboratorio. La misma propone evaluar en orden de importancia: valor del DD, tiempo de protrombina, recuento plaquetario y dosaje de fibrinógeno. Los autores destacan que, si bien no se puede poner un valor de corte para DD, pueden considerarse elevados aquellos valores que se encuentren 3 a 4 veces por encima del límite superior del rango normal utilizado en cada laboratorio. Si bien existe una

evidencia creciente que respalda el valor pronóstico adverso asociado a niveles elevados del DD al ingreso, en los pacientes con COVID-19, en nuestro medio la misma es limitada. El objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico de la determinación de DD al ingreso en pacientes con COVID-19 que fueron asistidos en el Hospital Universitario Austral y en el Hospital Solidario COVID Austral. Se realizó un análisis retrospectivo de los resultados de DD al ingreso en pacientes con rt-PCR positiva para SARS-CoV-2, desde el 16 de marzo al 28 de julio de 2020. El ensayo utilizado fue el D-Dimer Exclusion II de Biomérieux, en el equipo VIDAS 3. Se evaluaron 246 pacientes, de los cuales 207 no ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La mediana de DD en estos pacientes fue de 553 ng/ml FEU (357-967 ng/ml FEU). Los 39 pacientes restantes in-

gresaron a la UCI y tuvieron una mediana de DD de 974 ng/ml (565-1895 ng/ml FEU). El riesgo de ingreso a la UCI con DD mayor a 1500 ng/ml FEU (al ingreso) fue de 35,89% y de 11,59% en los pacientes con DD menor a 1500 ng/ml FEU. RR: 3,1 (IC 95% 1.76-5.44; p=0,0001). El DD determinado al ingreso en pacientes con COVID-19 tiene valor pronóstico. En nuestra población de pacientes internados por COVID-19, el riesgo de admisión en UCI resultó 3 veces mayor en pacientes con valores de DD al ingreso mayores a 1500 ng/ml FEU.

Abstract

D-Dimer (DD) is a coagulation and fibrinolysis activation marker available for the exclusion of venous thromboembolism (VTE) in patients with low pre-test clinical probability. The International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) published in 2020 an interim guideline for risk stratification at the time of admission of patients with COVID-19 based on laboratory parameters. It proposes to evaluate in order of importance: DD value, prothrombin time, platelet count and fibrinogen dosage. The authors emphasize that although a cut-off value cannot be set for DD, values that are 3 to 4 times above the upper limit of the normal range used in each laboratory can be considered high. Although there is growing evidence supporting the adverse prognostic value associated with high levels of DD on admission in patients with COVID-19, it is limited in our setting. The objective of this study was to evaluate the prognostic value of determining DD on admission in patients with COVID-19 who were treated at *Hospital Universitario Austral and Hospital Solidario COVID Austral*. A retrospective analysis of DD results at admission was performed in patients with positive rt-PCR for SARS-CoV-2, from March 16 to July 28, 2020. The assay used was Biomerieux's D-Dimer Exclusion II, in the VIDAS 3 analyzer. 246 patients were evaluated, of whom 207 were not admitted to the Intensive Care Unit (ICU). The median DD in these patients was 553 ng/ml FEU (357-967 ng/ml FEU). The remaining 39 patients were admitted to the ICU and had a median DD of 974 ng/mL (565-1895 ng/mL FEU). The risk of admission to the ICU with DD greater than 1,500 ng/ml FEU (at admission) was 35.89% and 11.59% in patients with DD less than 1,500 ng/ml FEU. RR: 3.1(95% CI 1.76-5.44; p=0.0001). The DD determined at ad-

mission in patients with COVID-19 has prognostic value. In our population of patients hospitalized for COVID-19, the risk of admission to the ICU was 3 times higher, in patients with DD values at admission greater than 1500 ng/ml FEU.

Introducción

El dímero D (DD) es una mezcla heterogénea de productos de degradación generados a partir de la digestión de la fibrina por la plasmina. Dado que el DD resulta de la acción secuencial de la trombina, el factor XIIIa y la plasmina, es un biomarcador importante de activación de la coagulación y la fibrinólisis, disponible en los laboratorios para la exclusión del tromboembolismo venoso, en pacientes con baja probabilidad clínica pre test⁽¹⁾.

Los pacientes con COVID-19 pueden presentar en su evolución un estado protrombótico denominado coagulopatía asociada al COVID o CAC. Diferentes estudios han encontrado niveles de DD elevados de forma significativa en pacientes con COVID-19 grave comparados con aquéllos con enfermedad leve o sujetos sanos⁽²⁻⁴⁾.

Existen en la actualidad más de 30 ensayos en el mercado para medir DD, con distintos formatos y fundamentos. De acuerdo a los resultados de la encuesta sobre DD en Latinoamérica presentados en el XXVI Congreso del Grupo CLAHRT de Costa Rica en 2019, los ensayos de laboratorio más utilizados en nuestro medio son los inmuniturbidimétricos (62%) y en segundo lugar los enzimoimmunoensayos con fluorescencia ELFA (*Enzyme-Linked ImmunoFluorescence Assay*) (14%). Es muy importante destacar que los resultados no son intercambiables entre los distintos métodos⁽⁵⁾. Según la guía H59 de la *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) los resultados deben informarse en las unidades que especifica el fabricante y no deben convertirse⁽⁶⁾.

En un estudio comparativo de ensayos de DD realizado en 46 muestras de pacientes con COVID-19 se encontró que los 4 métodos de DD utilizados no eran comparables, por lo que no se aconseja extrapolar valores de corte absolutos o en función del límite superior normal entre diferentes métodos⁽⁷⁾.

En la tabla 1, adaptada del consenso de expertos publicado en el *Journal of the American College of Cardiology* (JACC) en abril del 2020, se presenta un resumen de algunas de las series de casos que fue-

ron reportadas al inicio de la pandemia por distintos autores. Se muestran los valores de las medianas de DD, expresadas en mg/L, donde se evidencia que los valores de DD fueron más elevados entre pacientes severos vs. no-severos, los que requirieron admisión en UCI vs. no-UCI y los sobrevivientes vs. fallecidos⁽⁸⁾. En la última columna se incluye el resultado de un meta-análisis realizado a partir de 4 estudios y publicado por Lippi y Favalaro⁽⁹⁾, donde un DD de 3.0 mg/L (6 veces el límite superior normal -LSN) podría ser considerado como valor de corte de severidad de la enfermedad.

Zhou y col⁽¹⁰⁾ analizaron el curso clínico y los factores de riesgo para mortalidad de 191 pacientes internados con COVID-19 en China en un estudio de cohorte retrospectivo. En el análisis multivariado los pacientes con un DD >1 ug/ml al ingreso (2 veces el LSN) tuvieron en forma estadísticamente significativa 18 veces más riesgo de mortalidad (p=0.0033) (Tabla 2).

En abril 2020, Zhang y col⁽¹¹⁾ presentaron los resultados de un estudio más riguroso para definir la utilidad del DD como predictor de mortalidad hospitalaria en COVID-19. La mortalidad hospitalaria en 343 pacientes analizados fue significativamente mayor (HR: 51.5, p<0.001) en aquéllos con DD ≥ 2.0 µg/ml (4 veces el LSN) al ingreso, comparado con

los que tenían DD < 2.0 µg/ml. El punto de corte de DD de 2.0 µg/mL al ingreso (4 veces el LSN) resultó predecir mayor mortalidad con un área bajo la curva ROC de 0,89. Tras el ajuste por posibles factores de confusión (edad, sexo y comorbilidades), reportaron que un nivel elevado de DD se asociaba a mayor mortalidad (aHR 22,4; IC 95%: 2,86-175,7). No obstante, la mortalidad global fue sólo del 3,8%, lo que refleja una población menos grave.

Gris y col⁽¹²⁾ se refirieron a las limitaciones metodológicas importantes de este estudio, ya que es puramente retrospectivo, con un probable sesgo de selección y sin una cohorte de validación. Además no se evaluaron los tratamientos antitrombóticos, tampoco describieron las variaciones diarias del biomarcador ni el valor de los mismos durante la internación. El valor predictivo podría variar según los días de internación, y no se calcularon los valores predictivos positivos y negativos. El análisis no fue multivariado y no se conoció el impacto de los factores de confusión.

Moreno G y col⁽¹³⁾ presentaron una revisión sistemática en mayo 2020, intentando responder a la pregunta: ¿los niveles de DD se asocian con el pronóstico de pacientes con COVID-19? Se analizaron los meta-análisis, estudios observacionales, artículos de revisión y guías clínicas referentes a pacientes

Tabla 1.

	Han 2020 (n=94)	Huang 2020 (n=41)	Zhou 2020 (n=191)	Gao 2020 (n=43)	Wang 2020 (n=138)	Wu 2020 (n=201)	Tang 2020 (n=183)	Lippi 2020 (n=553)
Escenario de comparación	Severos vs No severos	UCI vs No UCI	No sobrevivientes vs sobrevivientes	Severos vs No severos	UCI vs No UCI	No sobrevivientes vs sobrevivientes	No sobrevivientes vs sobrevivientes	Severos vs No severos
Dímero D (mg/L)	19,1 vs 2,1	2,4 vs 0,5	5,2 vs 0,6	0,5 vs 0,2	0,4 vs 0,2	4,0 vs 0,5	2,1 vs 0,6	3,0

Adaptado de Bikdeli B et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* (2020).

Tabla 2. Factores de riesgo asociados con mortalidad intrahospitalaria

Dímero D (ug/ml)	OR Univariado (95% IC)	P valor	OR Multivariado (95% IC)	P valor
≤0.5	1 (ref)	-	1 (ref)	-
>0.5	1.96 (0.52-7.43)	0.32	2.14 (0.21-21.39)	0.52
>1	20.04 (6.52-61.56)	<0.0001	18.42 (2.64-128.55)	0.0033

Adaptado de Zhou et al. *Lancet* 2020; 395: 1054-62 y *Thrombosis and Haemostasis*, 02 Apr 2020, 120(5):876-878.

adultos hospitalizados por COVID-19. Los autores concluyeron que el DD en pacientes con COVID-19 se asoció a mayor gravedad, progresión de la enfermedad, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y muerte (calidad de la evidencia baja). Surgió como recomendación: monitorizar los niveles de DD al ingreso y cada 24-48 h como herramienta en la evaluación del pronóstico y de la progresión de la enfermedad (fuerza de la recomendación: débil a favor). En resumen, los autores declararon que el nivel de DD parece estar asociado con el pronóstico en pacientes con COVID-19, como predictor de gravedad e incluso de mortalidad. No obstante, dado que la mayoría de los estudios hasta el momento publicados fueron realizados en China y con población muy heterogénea en cuanto a la gravedad, con posible sesgo de selección y factores de confusión, se requiere mayor evidencia científica para confirmar dicha asociación.

Berger y col⁽¹⁴⁾ publican en agosto de 2020 el valor pronóstico del DD en 2377 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en New York. El 76% tuvo valores mayores al punto de corte del método al ingreso (DD>230 ng/ml DDU). Los pacientes que presentaron valores de DD elevados al ingreso tuvieron 2.4 veces más probabilidad de tener enfermedad crítica que aquéllos con DD normal al ingreso ($p<0.001$). También tuvieron una razón de probabilidades (*odds ratio*) ajustada (aOR) de 1.9 para cualquier evento trombotico ($p<0.001$), 2.4 para injuria renal aguda ($p<0.001$) y 2.1 para mortalidad ($p<0.001$). En contraste los individuos con DD normal tuvieron menos probabilidad de desarrollar enfermedad crítica (aOR 0.49). Las tasas de eventos adversos se incrementaron con la magnitud de la elevación del DD. Individuos con DD>2000 ng/ml tuvieron los riesgos más altos de enfermedad crítica (66%), eventos tromboticos (38%), injuria renal aguda (58%) y mortalidad (47%). Los autores concluyeron que los niveles de DD se asociaron en forma independiente con un mayor riesgo de enfermedad crítica, trombosis, injuria renal aguda y todas las causas de mortalidad en los pacientes con COVID-19, independiente de los factores de riesgo identificados previamente. Los resultados de este estudio refuerzan el concepto de que el COVID-19 es una condición protrombótica y que el DD representa un vínculo directo entre la infección por SARS-CoV2 y el mal pronóstico.

La *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) publicó en el año 2020 una guía interina para la estratificación de riesgo en la admisión de pacientes con COVID-19 y el manejo de la coagulación basada en parámetros de laboratorio⁽¹⁵⁾ (Figura 1). Se evalúa al ingreso, en orden de importancia: el valor del DD, tiempo de protrombina, recuento plaquetario y dosaje de fibrinógeno. Los autores destacan que, si bien no se puede poner un valor de corte para DD, pueden considerarse elevados aquellos valores superiores a 3-4 veces el LSN utilizado en cada laboratorio. Si bien existe una evidencia creciente que respalda el valor pronóstico adverso asociado a niveles elevados del DD al ingreso, en los pacientes con COVID-19, en nuestro medio la misma es limitada⁽¹⁶⁻²¹⁾.

El objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico del DD realizado al ingreso, como predictor de riesgo para el ingreso a UCI en pacientes con COVID-19.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de los resultados de DD al ingreso en pacientes con rt-PCR positiva para SARS-CoV-2 que fueron asistidos en el Hospital Universitario Austral y en el Hospital Solidario COVID Austral desde el 16 de marzo al 28 de julio de 2020. El evento de interés fue el ingreso a UCI. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico.

El ensayo utilizado fue D-Dimer Exclusion II (ELFA) de Biomerieux, en el equipo VIDAS 3. Rango analítico: 45 - 10.000 ng/mL FEU sin diluir y hasta 50.000 ng/mL FEU con el protocolo de dilución (1/5) para las muestras con valores mayores a 10.000 ng/ml FEU. Intervalo de referencia: hasta 500 ng/ml FEU (punto de corte para exclusión de TEV).

Se calculó el riesgo de ingreso a UCI de cada grupo (mayor y menor de 1500 ng/ml FEU) y el riesgo relativo con su IC 95%. Se eligió ese punto de corte (3 veces el LSN) de acuerdo con lo descrito en la guía interina de la ISTH. Para el análisis estadístico se utilizó el programa GraphPad Prism 9.1.2.

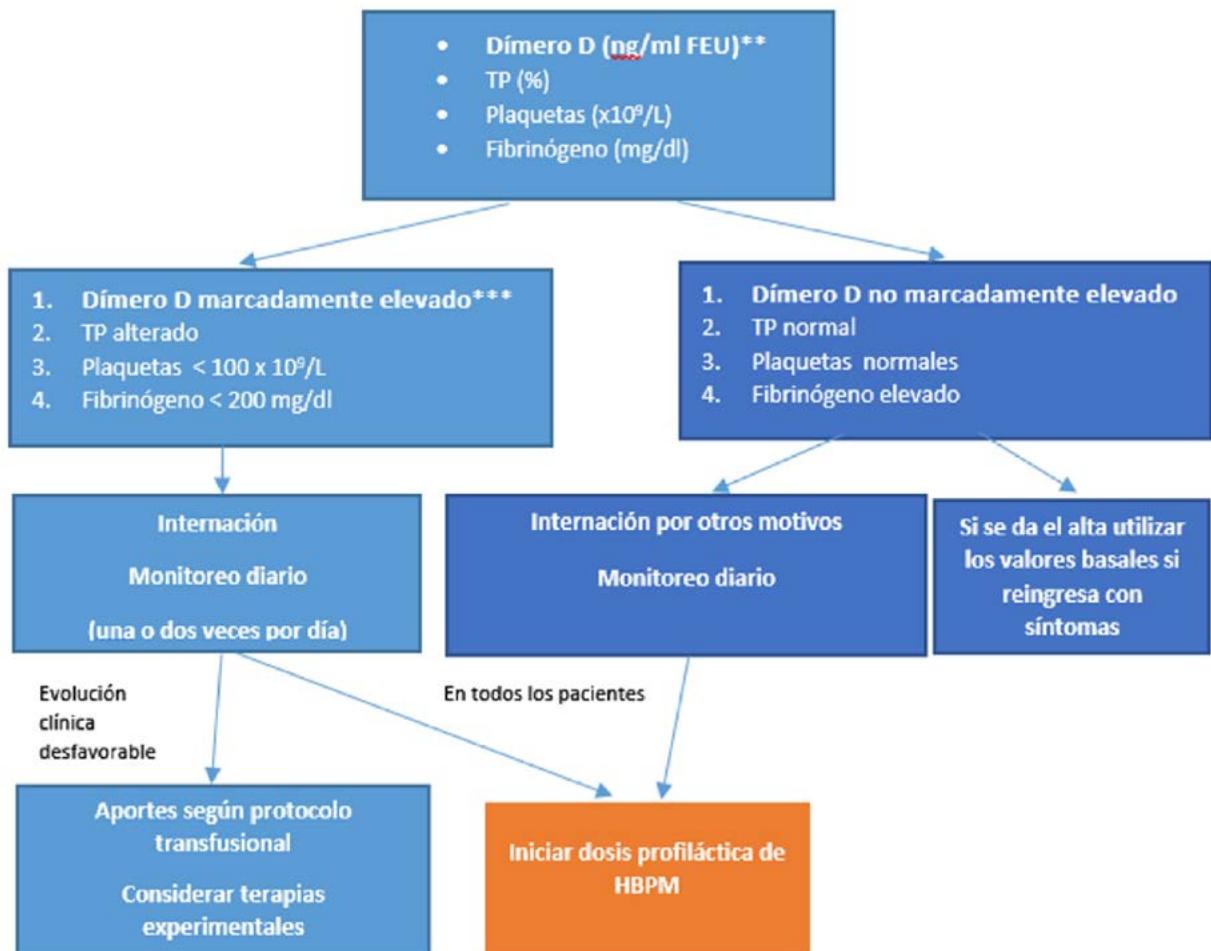
Resultados

En 246 pacientes consecutivos se evaluó el DD al ingreso. Fueron 143 hombres y 103 mujeres, con una mediana de edad de 50 años y un rango intercuartilo de 39-63 años. 207 pacientes no ingresaron a UCI,

114 hombres y 93 mujeres, con una mediana de edad de 47 y un rango intercuartilo de 38-61 años. La mediana de DD de los pacientes NO ingresados a UCI fue de 553 ng/ml FEU y un rango intercuartilo: 357-967 ng/ml FEU. 39 pacientes requirieron el ingreso a UCI, 29 hombres y 10 mujeres, con una mediana de edad de 60 años y un rango intercuartilo de 51-69 años. La mediana de DD de los pacientes

ingresados a UCI fue de 974 ng/ml y un rango intercuartilo: 565-1895 ng/ml FEU (Tablas 3, 4, 5 y 6). El riesgo de ingreso a la UCI con un DD realizado al ingreso mayor a 1500 ng/ml FEU fue de 35,89% vs. 11,59% en los pacientes con DD realizado al ingreso menor a 1500 ng/ml FEU; RR: 3,1 (IC 95% 1.76-5.44; p=0,0001). (Figura 2).

Figura 1. Algoritmo propuesto para el manejo de la coagulopatía en pacientes COVID-19, basado en marcadores de laboratorio, adaptado de: "ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19".



** Lista de marcadores en orden decreciente de importancia.

*** Si bien no puede establecerse un valor de corte específico, puede considerarse como significativo un aumento de 3-4 veces el límite superior normal.

Tabla 3. Datos demográficos de los 246 pacientes analizados.

Pacientes	Sexo Fem/Masc	Edad, años Mediana (Q1-Q3)
Totales (N=246)	103/143	50 (39-63)
No-UCI (N=207)	93/114	47 (38-61)
UCI (N=39)	10/29	60 (51-69)

Tabla 4. Resultados de DD de los pacientes que no ingresaron a UCI.

Pac	Edad	Sexo	DD (ng/ ml FEU)																
1	32	f	200	46	53	m	824	91	54	f	746	136	48	m	320	181	49	m	967
2	25	m	207	47	34	m	3742	92	61	m	835	137	43	f	1547	182	12	m	515
3	48	m	963	48	49	m	221	93	68	m	357	138	18	f	273	183	21	m	194
4	40	f	476	49	36	f	158	94	34	m	687	139	41	m	887	184	39	f	332
5	42	m	486	50	41	m	99	95	34	f	1093	140	77	f	535	185	18	m	859
6	49	m	827	51	69	f	457	96	47	m	357	141	46	m	251	186	30	f	1818
7	44	f	445	52	33	f	152	97	59	m	607	142	39	f	131	187	33	m	260
8	27	f	185	53	36	f	156	98	30	m	1151	143	49	f	573	188	32	f	460
9	51	m	254	54	43	f	543	99	73	m	1340	144	37	f	152	189	1	f	692
10	36	f	215	55	33	m	158	100	74	m	654	145	51	f	651	190	40	f	516
11	42	f	1313	56	86	m	351	101	73	f	728	146	75	f	565	191	58	m	1883
12	30	m	322	57	39	m	370	102	50	m	1144	147	68	m	1022	192	35	m	341
13	41	m	212	58	39	f	243	103	38	f	1094	148	45	f	2027	193	79	m	3743
14	52	f	536	59	49	f	574	104	41	f	305	149	51	m	308	194	31	m	535
15	55	m	736	60	73	f	2458	105	44	f	455	150	47	f	2537	195	45	f	226
16	50	f	499	61	40	m	304	106	56	f	900	151	73	m	1675	196	67	m	513
17	33	m	421	62	75	m	1390	107	65	f	458	152	53	f	575	197	55	f	689
18	65	m	1318	63	39	f	228	108	48	f	501	153	50	m	420	198	63	f	476
19	72	m	1523	64	38	f	5774	109	67	m	876	154	47	f	724	199	40	f	526
20	30	m	467	65	43	f	356	110	51	m	509	155	71	m	1158	200	63	m	401
21	70	f	732	66	32	f	1346	111	83	f	2229	156	30	m	213	201	62	m	906
22	43	m	295	67	61	f	851	112	39	m	447	157	26	f	366	202	70	m	437
23	57	m	317	68	39	m	207	113	63	f	484	158	91	f	2933	203	29	m	183
24	46	m	301	69	47	m	1054	114	46	m	241	159	42	m	1139	204	53	m	672
25	47	m	454	70	47	f	463	115	52	m	551	160	81	m	4543	205	34	f	553
26	40	m	369	71	56	m	648	116	35	m	1308	161	45	m	308	206	28	f	2135
27	58	m	910	72	47	f	328	117	43	m	936	162	63	m	749	207	32	f	603
28	52	m	898	73	23	f	360	118	47	m	630	163	39	m	689				
29	43	m	468	74	68	m	408	119	49	f	547	164	38	f	500				
30	52	m	914	75	44	m	1066	120	45	m	788	165	51	m	720				
31	79	m	4835	76	71	m	462	121	25	m	94	166	45	f	1407				
32	36	f	111	77	53	f	1094	122	45	m	403	167	35	m	795				
33	41	m	889	78	60	m	1600	123	62	m	284	168	62	f	617				
34	63	m	252	79	54	f	537	124	28	m	295	169	52	f	489				
35	90	f	1072	80	66	m	1396	125	37	f	1781	170	71	f	1067				
36	14	m	6291	81	65	m	854	126	65	m	1194	171	63	f	465				
37	42	f	261	82	33	f	182	127	59	f	499	172	26	f	572				
38	36	f	452	83	33	m	378	128	51	f	454	173	41	m	822				
39	54	m	1001	84	58	f	683	129	80	f	3066	174	71	f	1052				
40	23	f	446	85	61	m	780	130	67	m	724	175	64	m	576				
41	26	m	203	86	63	m	1021	131	75	f	4758	176	24	m	177				
42	36	f	1100	87	62	m	2434	132	43	f	337	177	59	m	677				
43	16	m	1712	88	56	f	805	133	70	f	2360	178	50	m	465				
44	35	f	238	89	43	m	493	134	73	f	886	179	60	m	784				
45	38	f	192	90	64	m	1057	135	50	m	479	180	59	f	1394				

Tabla 5. Resultados de DD de los pacientes que ingresaron a UCI.

Pac	Edad	Sexo	DD (ng/ml FEU)		Edad	Sexo	DD (ng/ml FEU)
1	73	m	6520	21	51	m	380
2	54	m	5722	22	64	m	797
3	51	m	647	23	48	m	266
4	78	m	1782	24	68	f	1353
5	68	f	589	25	55	m	1697
6	37	m	1341	26	57	m	296
7	76	m	2169	27	51	m	559
8	53	f	805	28	62	m	463
9	73	f	1629	29	40	m	620
10	70	m	565	30	66	m	1093
11	52	m	16371	31	89	m	1895
12	16	m	360	32	48	m	944
13	71	f	450	33	47	f	343
14	66	m	1994	34	57	m	1244
15	63	m	974	35	58	m	9823
16	44	m	661	36	69	f	712
17	76	m	1307	37	62	m	3974
18	69	f	784	38	36	m	303
19	68	f	2924	39	58	f	11374
20	60	m	1539				

Tabla 6. Valores de medianas, mínimos, máximos y cuartiles 1 (Q1) y cuartilo 3 (Q3) de DD al ingreso en pacientes UCI vs No UCI.

	DD NO UCI n=207	DD UCI n=39
MIN	94	266
Q1	357	577
MEDIANA	553	974
Q3	965	1839
MAX	6291	16371

Discusión

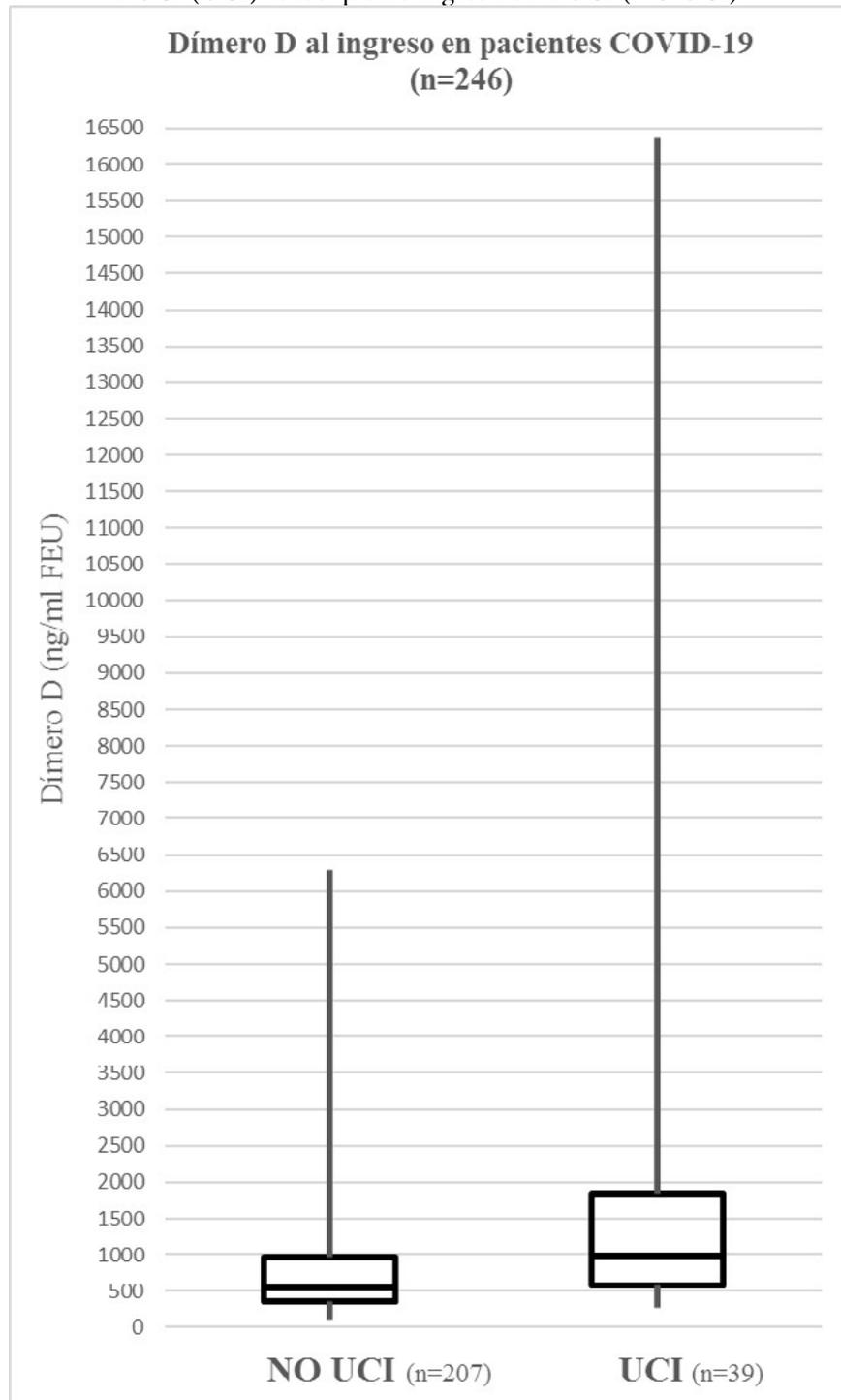
En pacientes con COVID-19 el DD ha sido propuesto por diferentes estudios como un biomarcador de laboratorio de utilidad pronóstica al ingreso y durante la internación como marcador de severidad y mortalidad de la enfermedad. Asimismo hay que considerar que la elevación de este biomarcador puede deberse a otras causas fisiológicas y patológicas, relacionadas o no a trombosis. En pacientes COVID-19 se considera que, además de las comorbilidades que presenta el paciente, otras causas sub-

yacentes que podrían explicar el DD elevado son la edad avanzada, la inmovilización, la obesidad, el TEV y la trombosis pulmonar localizada⁽²²⁾.

En congruencia con la literatura, la medición del DD al ingreso en nuestra población de pacientes mostró que el riesgo de ingreso a UCI fue 3 veces mayor con valores superiores a 1500 ng/ml FEU.

Nuestro estudio tiene limitaciones: reportamos el riesgo relativo crudo pero no presentamos un resultado por otras variables o comorbilidades. Como en otros reportes, existe una gran superposición

Figura 2. Gráfico de cajas con los resultados de DD al ingreso de los pacientes COVID-19 que ingresaron a UCI (UCI) vs los que no ingresaron a UCI (NO UCI).



en los valores de DD en ambos grupos y, si bien el límite es poco claro, sí nos permite pensar en una población de riesgo elevado. Por último, nuestro estudio es retrospectivo y con un número de eventos reducido, que limita la obtención de otros datos de comorbilidades y el poder de nuestros hallazgos.

Nuestro trabajo también tiene fortalezas: tenemos un seguimiento completo de la evolución de los pacientes, el cuidado ha sido conducido por el mismo grupo tratante de acuerdo a los protocolos de la institución (lo que evita un sesgo de intervención o seguimiento diferencial). Los dosajes de DD y el reporte de los

resultados se realizó con metodología validada.

Más allá del valor de DD al inicio, podría ser de utilidad analizar su dinámica en el tiempo para detectar variaciones significativas que, de no estar en relación con el empeoramiento respiratorio o infeccioso, podrían servir como alerta para la búsqueda precoz de complicaciones como el TEV.

Conclusiones

El DD determinado al ingreso en pacientes con COVID-19 tiene valor pronóstico. En nuestra población de pacientes internados por COVID-19, el riesgo de admisión en UCI resultó 3 veces mayor en pacientes con valores de DD al ingreso mayores a 1500 ng/ml FEU.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Riley R, Gilbert A, Dalton J, Pai S, McPherson R. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Laboratory Medicine* 2016; 47:2:90-102. DOI:10.1093/labmed/lmw001.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1131-1134.
- Guan W, Ni Z, Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708-20.
- Bao J, Li C, Zhang K et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2020;519: 180-194.
- Duboscq C, Ceresetto JM, Martinuzzo M, Bottaro F, Ramos G, Echenagucia M, Saavedra J, Gálvez KM, Garzón A, Díaz L, Sua LF. Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso. *Hematología*. 2018;22(1):55-65. .
- CLSI. Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline. CLSI document H59-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
- Rosa CM, Zirpoli M, Sueldo E, Arias M, Ceresetto J & Duboscq C. Estudio comparativo de 4 métodos de dímero D en una serie de muestras de pacientes COVID-19. *Hematología*. 2021;25(3):34-44.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D 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 Jun 16;75(23):2950-2973.
- Lippi G, Favaloro E. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(5):876-878.
- 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.
- Zhang L, Yan X, Fan Q et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1324-1329.
- Gris J-C, Quéré I, Pérez A et al. Uncertainties on the prognostic value of D-dimers in COVID-19 patients. *J Thromb Haemos*. 2020;18(8):2066-2067.
- Moreno G, Carbonel R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;45(1):42-55.
- Berger et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:2539-2547.
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-1026.
- Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020;8:49.
- Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:2245-2249.

18. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020;13:1265-1275.
19. Gungor B, Atici A, Baycan OF, Alici G, Ozturk F, Tugrul S et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;39:173-179.
20. Bansal A, Singh AD, Jain V, Aggarwal M, Gupta S, Padappayil RP et al. The association of D-dimers with mortality, intensive care unit admission or acute respiratory distress syndrome in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2021;50:9-12.
21. Castro HM, Canale HL, Ferreyro BL, Prieto MA, Massimino BE, Funtowicz et al. Características clínicas de la enfermedad por Coronavirus 2019 en un centro de Argentina. cohorte retrospectiva. *Medicina (B. Aires).* 2020;80(6):35-43.
22. Lippi G, Favaloro E. D-dimer measurement in COVID-19: Silver bullet or clinical distraction? *Thromb Res.* 2020 Dec;196:635-637.



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.