

COAGULOPATÍAS Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-COV-2

COAGULOPATHIES AND LABORATORY DIAGNOSIS IN SARS-COV-2 VIRUS INFECTION

Angelica Jazmin Matute Martínez ^{1*}

¹ Estudiante de Maestría en Ciencias en Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3139-8659>. Correo: matute-angelica4909@unesum.edu.ec

José Clímaco Cañarte Vélez ²

² Docente de Maestría en Ciencias en Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3843-1143>. Correo: jose.canarte@unesum.edu.ec

* Autor para correspondencia: matute-angelica4909@unesum.edu.ec

Resumen

La enfermedad por COVID-19 que es causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 muestra una marcada heterogeneidad en su curso clínico, variando desde cuadros asintomáticos hasta formas potencialmente letales como síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o falla multiorgánica. COVID-19 se asocia con una alta incidencia de complicaciones trombóticas, lo que puede explicarse por la interacción compleja y única entre los coronavirus y las células endoteliales, la respuesta inflamatoria local y sistémica y el sistema de coagulación. Existe poca evidencia con relación a varios aspectos de la enfermedad, como es el caso de la coagulopatía, en base a esto se planteó el objetivo investigar sobre las Coagulopatías y diagnóstico de laboratorio en la infección por el virus SARS-CoV-2. Mediante una revisión sistemática en bases de datos científicas como PubMed, SciELO, Elsevier, Google Scholar, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Redalyc, Springer, libros, y reportes de salud. Se encontró las patologías de tromboembolismo venoso (TEV) y la trombosis venosa profunda (TVP) como las principales coagulopatías en pacientes con Covid19 sobre en estado crítico además dentro de las pruebas de laboratorio el Dímero D demostró tener una asociación mayor con el pronóstico de los pacientes. En conclusión, se confirmó la alta incidencia acumulada de complicaciones trombóticas en pacientes críticamente enfermos con neumonía por COVID-19 entre las cuales prevalecieron los casos con tromboembolismo venoso (TEV) y la trombosis venosa profunda (TVP).

Palabras clave: Covid19; Coagulopatías; SARS-CoV-2; Biomarcadores; pandemia.

Abstract

The COVID-19 disease that is caused by the new coronavirus SARS-CoV-2 shows a marked heterogeneity in its clinical course, ranging from asymptomatic pictures to life-threatening forms such as acute respiratory distress syndrome (ARDS) or multiple organ failure. COVID-19 is associated with a high incidence of thrombotic complications, which can be explained by the complex and unique interaction between coronaviruses and endothelial cells, the local and systemic inflammatory response, and the coagulation system. There is little evidence in relation to various aspects of the disease, such as coagulopathy, based on this, the objective was set to investigate Coagulopathies and laboratory diagnosis in infection by the SARS-CoV-2 virus. Through a systematic review in scientific databases such as PubMed, SciELO, Elsevier, Google Scholar, Pan American Health Organization (PAHO), World Health Organization (WHO), Redalyc, Springer, books, and health reports. The pathologies of venous thromboembolism (VTE) and deep vein thrombosis (DVT) were found as the main coagulopathies in patients with Covid19 in critical condition, in addition, within the laboratory tests, the contributing D-dimer has a greater association with the prognosis of the patients. In conclusion, the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill patients with COVID-19 pneumonia is guaranteed, among which cases with venous thromboembolism (VTE) and deep vein thrombosis (DVT) prevailed.

Keywords: Covid19; Coagulopathies; SARS-CoV-2; Biomarkers; pandemic.

Fecha de recibido: 26/12/2022

Fecha de aceptado: 06/03/2023

Fecha de publicado: 09/03/2023

Introducción

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN monocatenario de sentido positivo que causan enfermedades en humanos y animales. Los coronavirus humanos (HCoV) se identificaron por primera vez como causas de infección aguda de las vías respiratorias superiores (URI) en 1962. En los últimos años, se ha encontrado con mayor frecuencia que los HCoV se asocian con una infección grave del tracto respiratorio superior e inferior (RTI). Se han identificado como una de las principales causas de neumonía en adultos mayores y pacientes inmunocomprometidos (El-Sahly H et al, 2022).

En las últimas dos décadas, se identificaron dos coronavirus humanos altamente patógenos, incluidos los coronavirus asociados con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) que surgieron en diferentes regiones del mundo (Drosten C et al, 2022). El 31 de diciembre de 2019, una nueva cepa de coronavirus fue aislada y nombrada coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) de pacientes con neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, China (Phelan A et al, 2022). En

marzo 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara pandemia mundial el nuevo brote de COVID-19.

De acuerdo a la estadística presentada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) los casos globales de COVID-19 ascendieron a 545 millones de personas afectadas por este virus, mientras que la cifra global de decesos supera los 6.3 millones (OMS, 2023). En América Latina y el Caribe han sido registrados un total de 70,6 millones de casos, siendo Brasil es el país más afectado por esta pandemia en la región, con alrededor de 32 millones de casos confirmados y Argentina se ubica en segundo lugar, con aproximadamente 9,36 millones de infectados. México, por su parte, ha registrado un total de 5,96 millones de casos (Statista Research Department, 2023).

En el Ecuador según datos del ministerio de salud pública hasta el momento, el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) ha reportado un total de 732.038 casos confirmados para Covid-19 y un total de 34.533 personas fallecidas (MSP, 2023). La población contagiada por esta infección viral respiratoria generalmente es asintomática o con síntomas leves que incluyen fiebre, tos, fatiga, disnea, diarrea, dolor de cabeza y mialgia (hasta el 81,4% de los pacientes). Los casos graves se caracterizan por frecuencia respiratoria >30 lpm, saturación arterial de oxígeno $<93\%$ en reposo, $PaO_2/FiO_2 <300$ mm Hg y/o infiltrados en $>50\%$ de los campos pulmonares en 24-48 horas (hasta 13,9% de los pacientes) y pueden progresar a pacientes críticamente enfermos (hasta un 4,7% de los pacientes), presentando un rápido deterioro y desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico, acidosis metabólica y coagulopatía, incluyendo coagulación intravascular diseminada (CID) y tormenta de citoquinas (Guan W et al, 2020).

Las alteraciones hemostáticas más consistentes en pacientes con COVID-19 son la trombocitopenia y la elevación del dímero D, que se asocian con una mayor necesidad de ventilación mecánica, ingreso en cuidados intensivos y muerte. Se ha descrito que los pacientes mayores y aquellos con comorbilidades tienen un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria, y en estos 2 grupos de pacientes también hay niveles más altos de dímero D. Teniendo en cuenta las implicaciones clínicas del elevado valor del dímero D o las elevaciones marcadas durante el seguimiento (3-4 veces), el manejo hospitalario puede considerarse en este contexto en ausencia de otros síntomas graves, ya que esto indica un aumento en la generación de trombina y un mayor riesgo de complicaciones (Levi M et al, 2020).

El propósito de la presente revisión sistemática es dar a conocer información actualizada, con fundamento científico con la cual se pueda exponer acerca de las Coagulopatías y diagnóstico de laboratorio en la infección por el virus SARS-CoV-2 con la finalidad de exponer diversos criterios expertos que explican la temática planteada.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas PubMed, SciELO, Elsevier, Google Scholar, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Redalyc, Springer, libros, y reportes de salud. Se utilizaron los términos MeSH: “coagulopatías”, “diagnóstico”, “Covid-19”, “laboratorio”. Se emplearon operadores como el “AND”, “OR”.

Para la recolección de información se incluyeron las siguientes tipologías: artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis y casos clínicos; también se consultaron páginas oficiales de la OMS y OPS

referentes a la temática de interés, considerando países a nivel mundial, publicados en un periodo comprendido entre el año 2014 a 2022, en idiomas inglés y español.

Se excluyeron artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, opiniones, perspectivas, guías, blogs, resúmenes o actas de congresos y simposios. También fueron excluidos los artículos sobre la temática que estaban duplicados y realizados en otras poblaciones diferentes a la seleccionada en este estudio. La adecuación de los artículos seleccionados al tema del estudio, considerando los criterios de inclusión, fue realizada por el autor de forma independiente, con el fin de aumentar la fiabilidad y la seguridad del estudio.

En la búsqueda inicial se encontraron 150 artículos de las bases de datos antes mencionadas, y de acuerdo con el cumplimiento de los criterios de exclusión y sistematización se seleccionaron 81 artículos. Una vez seleccionados los artículos, todos fueron evaluados de manera independiente, se consignaron las características básicas de publicación, las características de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones (Otano M et al, 2021). Una vez recopilada la información se analizaron y consignaron el número de artículos incluidos, se realizó el análisis respectivo y conclusiones del artículo de revisión respondiendo a la pregunta de investigación. Este trabajo cumple con las normas y principios universales de bioética establecidos en las organizaciones internacionales de este campo, es decir evitar involucrarse en proyectos en los cuales la difusión de información pueda ser utilizada con fines deshonestos y garantizar la total transparencia en la investigación, así como resguardar la propiedad intelectual de los autores.

Resultados y discusión

Las coagulopatías son trastornos que afectan la capacidad del cuerpo para coagular la sangre de manera adecuada, y se ha determinado que son bastante frecuentes. Además, las complicaciones trombóticas clínicamente relevantes, que se refieren a la formación de coágulos en los vasos sanguíneos, se diagnostican con una frecuencia que varía del 16 al 85% de la población estudiada en cada caso. Dentro de estas complicaciones, el 20% de los casos fueron TVP proximal, que se refiere a la formación de coágulos en las venas poplítea o femoral. Es importante destacar que algunos pacientes fueron diagnosticados con tromboembolismo venoso días después de su ingreso hospitalario, lo que indica la necesidad de monitoreo constante en pacientes en riesgo. Además, algunos pacientes presentaron tromboembolismo venoso en el momento de su ingreso al hospital, lo que subraya la importancia de una evaluación cuidadosa y rápida para identificar y tratar esta complicación potencialmente grave. En resumen, estas complicaciones trombóticas son comunes en pacientes con coagulopatías y pueden ser potencialmente mortales, lo que destaca la necesidad de una vigilancia y manejo cuidadosos en estos pacientes. En la Tabla 1, se muestran los estudios consultados.

Tabla 1. Principales coagulopatías presentadas en pacientes con Covid-19.

Referencias	Año	País	Nº	Coagulopatías
Saskia Middeldorp y col	2020	Holanda	75	39 pacientes (20%) fueron diagnosticados con tromboembolismo venoso (TEV) de los cuales 25 (13%) tenían TEV sintomático, a pesar de la profilaxis de trombosis de rutina.
Songping Cui y col.	2020	China	81	La incidencia de TEV en estos pacientes fue del 25% (20/81), de los cuales 8 pacientes con eventos de TEV murieron.
Klok y col.	2020	Holanda	184	Durante el tiempo de observación añadido, se diagnosticaron 44 nuevas complicaciones trombóticas: 40 casos de embolia pulmonar (EP), 2 accidentes cerebrovasculares y 2 embolias arteriales periféricas.
Corrado Lodigiani y col.	2020	Italia	388	Los eventos tromboembólicos ocurrieron en 28 (7,7% de los casos cerrados; IC del 95%: 5,4%–11,0%), lo que corresponde a una tasa acumulada del 21% (27,6% UCI, 6,6% sala general).
Julie Helms y col.	2020	Francia	150	64 complicaciones trombóticas clínicamente relevantes fueron diagnosticadas en 150 pacientes, principalmente embolias pulmonares (16,7%).
Maarten Criel y col.	2020	Bélgica	82	En la UCI, 21 de cada 30 pacientes fueron ventilados, ninguno estaba en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO); los otros nueve pacientes recibieron oxígeno nasal de alto flujo. En total, 6 (7,3%) pacientes tenían un TEV insidioso
P. Demelo y col.	2020	España	156	Se presentó trombosis venosa profunda (TVP) en 23 pacientes (14,7%), de los cuales solo uno era TVP proximal y 7 pacientes (4,5%) tenían TVP distal bilateral.
Thomas Maatman y col.	2020	Estados Unidos	109	Se diagnosticó tromboembolismo venoso en 31 pacientes (28%) 8 ± 7 días después del ingreso hospitalario, incluidos dos pacientes diagnosticados con tromboembolismo venoso en el momento de la presentación en el hospital.

Bin Ren y col.	2020	China	48	Se detectaron TVP de las extremidades inferiores en 41 pacientes (85,4 %), con 36 (75 %) TVP distales aisladas y 5 (10,4 %) TVP proximales.
Sebastián Voicu y col.	2020	Francia	56	Un total de 20 (36%) pacientes tenían TVP, entre los cuales 11 (20%) casos eran TVP proximal (poplítea o femoral).

En la Tabla 2 se listan los estudios consultados sobre las pruebas de laboratorio que intervienen en el diagnóstico de coagulopatías en pacientes con Covid-19. Las pruebas de laboratorio desempeñan un papel importante en el diagnóstico de coagulopatías en pacientes con Covid-19. Se ha determinado que en base a los marcadores TP (tiempo de protrombina) y TTP (tiempo de tromboplastina parcial activada), las plaquetas se muestran con una frecuencia de trombocitopenia del 5% al 12%. La mayor frecuencia de trombocitopenia se observó en pacientes con presencia de TP y TTP. La trombocitopenia es un trastorno en el que el recuento de plaquetas en la sangre es bajo, lo que puede llevar a una mayor propensión a la formación de coágulos o a una mayor tendencia a sangrar. Estos hallazgos subrayan la importancia de la vigilancia y el monitoreo cuidadoso de los pacientes con Covid-19, especialmente aquellos que presentan síntomas de coagulopatías o que tienen factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones. Además, estos resultados sugieren que se deben considerar las pruebas de laboratorio, como TP y TTP, como parte de la evaluación diagnóstica de los pacientes con Covid-19 para identificar posibles complicaciones hemostáticas. En resumen, la detección temprana de trombocitopenia y otras coagulopatías en pacientes con Covid-19 puede ser crítica para prevenir complicaciones potencialmente mortales y mejorar los resultados clínicos.

Tabla 2. Pruebas de laboratorio que intervienen en el diagnóstico de coagulopatías en pacientes con Covid-19.

Referencia	Año	País	Nº	Edad	Marcadores				
					Dímero D	TP	TTP	Plaquetas	
Nanshan Chen y col.	2020	China	99	39-70	Elevado (36%)	Elevado (5%)	Elevado (6%)	Trombocitopenia 12%	
Chaolin Huang y col.	2020	China	41	39-58	nivel medio de dímero D 2,4 mg/L [0,6–14,4])	12,2 s [IQR 11·2–13·4]	26·2 s (22·5–33·9)	Trombocitopenia 5%	
Shiqiang Xiong y col.	2020	China	116	15-65	222.0 ng/mL (132.5–529.0)	12.4 s (11.6–13.1)	32.6 s (29.8–35.0)	161.5 ×10 ⁹ /L (121.8–218.3)	
Yao Y. y col.	2020	China	171	15-50	20.8 % 1000µg/L	>500-	—	—	Trombocitopenia 5%

Weifeng Shang y col.	2020	China	443	47-73	0.84 mg/L (0.35-2.76)	—	—	181.00 ×10 ⁹ /L (142.00-244.00)
Emanuel Saad y col.	2021	Argentina	448	18-90	0.55µg/mL (0.27-1.11)	—	—	Trombocitopenia 8,3%
Escobar et al.	2021	Guatemala	40	3-7	3486 ng/mL [300 - 10924]	—	—	—
Vélez et al.	2022	Ecuador	240	26-75	1161 ng/mL (751.6–2684.5)	—	—	—
Escobar Salinas et al.	2022	Paraguay	237	21-90	1012 ng/mL (541.6–2083.5)	—	—	—
Ramos et al.	2022	Perú	308	19-65	1719.3 ± 4050.6 ng/mL	14.5 s ±1.6 s	25.2 s ± 2.8 s	—

El nivel de dímero D (DD) también puede ser un factor importante en el pronóstico de los pacientes con Covid-19. Se ha demostrado que los casos de pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) son altamente frecuentes, y las hospitalizaciones superan la media de 50. Además, la mediana de DD en los pacientes que no requieren ingreso en UCI supera los 553 ng/ml. El DD es una molécula que se produce cuando se descompone un coágulo de sangre y, por lo tanto, puede ser un indicador de la formación de coágulos en los vasos sanguíneos. Estos hallazgos sugieren que el DD puede ser útil en la identificación temprana de pacientes con Covid-19 que pueden estar en mayor riesgo de complicaciones hemostáticas y requerir hospitalización o ingreso en UCI. Además, el monitoreo regular de los niveles de DD en pacientes con Covid-19 puede ser importante para detectar cambios en el riesgo de complicaciones y permitir una intervención temprana para prevenir resultados negativos. En resumen, los niveles de DD pueden ser un factor importante en el pronóstico de los pacientes con Covid-19 y deben ser considerados en la evaluación y tratamiento de estos pacientes. El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha sido considerado como un problema sanitario mundial sin precedentes, con más de 6.54 millones de muertes hasta la actualidad. La enfermedad producida por este virus, denominada COVID-19, cursa con presentaciones clínicas variables, desde cuadros asintomáticos y procesos catarrales hasta neumonías graves que evolucionan rápidamente al síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y fallo multiorgánico.

Tabla 3. Nivel de dímero D(DD) y el pronóstico en pacientes con COVID-19.

Autor	País	N.	Pacientes	Pronósticos
Zheng y col.	China	99	Críticos n = 32 vs. No. críticos n = 67	DD críticos vs. No críticos: 2,6 ($\pm$ 3,9) vs. 0,7 ($\pm$ 0,7) g/ml; p < 0,001
Han y col.	China	94	Leves n = 49 Graves n = 35 Críticos n = 10	DD mayores en casos vs. controles (10,3 $\pm$ 25,3 vs. 0,2 $\pm$ 0,1 mg/L); p < 0,001 Incremento gradual de DD con la progresión de la enfermedad (leves 2,1 $\pm$ 2,1, graves 19,1 $\pm$ 35,4 y críticos 20 $\pm$ 32,3 mg/L)
Huang y col.	China	41	UCI n = 13 vs. No. UCI n = 28	Nivel de DD 5 veces mayor en UCI vs. no UCI (2,4 [0,6-14,4] vs. 0,5 mg/L [0,3-0,8]; p = 0,004)
Wan y col.	China	138	UCI n = 36 vs. No. UCI n = 102	DD mayor en críticos vs. no críticos (414 [191-1.324] vs. 166 mg/L [101-285]; p < 0,001)
Zhang y col.	China	221	Graves n = 55 vs. No. graves n = 166	DD mayor en graves vs. no graves (443 [211-1.404] vs. 184 mg/L [118-324]; p < 0,001)
Carles García y col.	España	9386	Eventos tromboticos venosos (VTE) group (n = 202) - Non-VTE group (n = 9184)	El grupo con VTE presento niveles de DD 1.41 μ g/ml [0.61–5.46] y el grupo sin VTE 0.63 μ g/ml [0.36–1.17]
Ysabel Lozano y col.	Perú	76	No UCI:60 UCI:16	El DD en los pacientes no UCI fue de 0,65 mg/L [0,46-1.56] y de los pacientes que ingresaron a UCI 2,61 mg/L [1,24-12,74]
Lodigiani y col.	Italia	388	UCI n = 61 vs. hospitalizados en planta n = 327	DD mayor en fallecidos respecto de supervivientes; DD al día 7-9 fallecidos UCI vs. vivos UCI (7.746 [2.914-12.578] vs. 3.137 ng/ml [1.486-6.571])
Claudio Rosa y col.	Argentina	246	UCI:39 No UCI:207	La mediana de DD en los pacientes No UCI fue de 553 ng/ml FEU (357-967 ng/ml FEU). Los que ingresaron a la UCI tuvieron una mediana de DD de 974 ng/ml (565-1895 ng/ml FEU).

Zhang y col.	China	95	Graves n = 32 vs. no graves n = 63	Los pacientes con DD>1 mg/L mayor frecuencia de end-point vs. Aquellos con DD≤ 1mg/L (71,9 vs. 3,2%).
--------------	-------	----	------------------------------------	---

Discusiones

Las infecciones desencadenan una respuesta inmunitaria, que provoca la liberación de distintos mediadores inflamatorios a la sangre. Las alteraciones de la hemostasia que se observan en la enfermedad COVID-19 son principalmente trombóticas y pueden presentarse en todos los lechos vasculares (arterias, venas y microcirculación), incluso en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) con tratamiento anticoagulante.

A manera de definición, la trombosis es una respuesta hemostática exagerada, que lleva a la formación de trombos que obstruyen el flujo sanguíneo local, y una embolia ocurre cuando el trombo se desprende del sitio donde se originó, viaja por el torrente sanguíneo y obstruye un vaso sanguíneo en otro tejido u órgano. Se determinó que las Coagulopatías son bastante frecuentes, las complicaciones trombóticas clínicamente relevantes son diagnosticadas desde 16 al 85% de la población estudiada en cada caso, entre los cuales el 20% de los casos eran TVP proximal (poplítea o femoral), además se diagnosticó tromboembolismo venoso días después del ingreso hospitalario en algunos casos, incluidos pacientes diagnosticados con tromboembolismo venoso en el momento de la presentación en el hospital.

En cuanto a las pruebas de laboratorio que intervienen en el diagnóstico de coagulopatías en pacientes con Covid-19 se determinó que en base a los marcadores TP y TTP las plaquetas se muestran con frecuencia de Trombocitopenia de 5% al 12%, donde la mayor frecuencia es con 5% con presencia de TP y TTP. En uno de los estudios encontrados en esta revisión sistemática se observó TEV en 35 de 75 (47%) pacientes de UCI, con una incidencia acumulada del 59% a los 21 días. La incidencia muy alta en pacientes de UCI en el presente estudio puede explicarse parcialmente por el inicio de un enfoque de cribado, aunque el riesgo siguió siendo alto si solo se consideró TEV sintomático (28% de los pacientes; incidencia acumulada 34% a los 21 días). En pacientes con COVID-19 no UCI ingresados en la sala regular, 4 de 123 pacientes (3%) fueron diagnosticados con TEV sintomático a pesar de la profilaxis de trombosis.

En otro estudio con una cohorte de 81 pacientes de UCI en China, en la que la tromboprofilaxis de rutina no fue el estándar de atención, la proporción de pacientes que fueron diagnosticados con trombosis venosa profunda (TVP) fue del 25%; no se informó una duración de seguimiento o incidencia acumulada. En un estudio de 184 pacientes de la UCI en 3 hospitales holandeses, donde se aplicó profilaxis rutinaria de heparina de bajo peso molecular, 68 (37%) pacientes tenían TEV, con una incidencia acumulada reportada del 49%. Resultados similares se han reportado de igual manera en pacientes de UCI en Francia e Italia.

En cuanto a los principales marcadores de laboratorios utilizados para el diagnóstico de coagulopatías en uno de los estudios retrospectivo realizador por Chen y colaboradores de un solo centro, en donde se reclutó un total de 99 pacientes en el Hospital Jinyintan en Wuhan, China. Jinyintan reportó que el 36% de los pacientes presentaron valores elevados de Dímero D. Por otra parte, Zou y colaboradores demostraron el vínculo entre los altos niveles de dímero D y la gravedad de la enfermedad en 129 pacientes con COVID-19 ingresados en

el Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai, ya que según los resultados obtenidos, el aumento de los niveles de dímero D en la infección leve y grave fue de $<2 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) y >10 LSN, respectivamente. Esto es evidente en otro estudio llevado a cabo por Muccha y colaboradores en donde se definió el valor umbral del dímero D para pacientes de alto riesgo como seis veces el límite superior, es decir, 3000 ng/ml unidades equivalentes de fibrinógeno.

De igual manera, la investigación de Artifoni y colaboradores mostró un valor predictivo positivo de 44% y 67% para el nivel de dímero D $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$ y $\geq 3,0 \mu\text{g/mL}$, respectivamente, en su cohorte de 65 de 71 pacientes con TEV COVID-19. Klok et al., no informaron los niveles de dímero D, pero encontraron que la coagulopatía (es decir, la prolongación del tiempo de protrombina de > 3 segundos o del tiempo de tromboplastina activada > 5 segundos) considerada como un factor de riesgo independiente para la trombosis. En el estudio realizado en Argentina las manifestaciones iniciales de los pacientes con cuadros severos fueron cuatro cuadros gastrointestinales, un tromboembolismo pulmonar, un síndrome coronario agudo, un accidente cerebrovascular, una crisis convulsiva, una exacerbación asmática sin neumonía, las anomalías presentadas en las pruebas de laboratorio fueron trombocitopenia en el 36% de los pacientes y valores 0.55:0.27-1.11 $\mu\text{g/mL}$ en cuanto al Dímero D.

Otros estudios realizados en Ecuador y Paraguay reportaron valores alterados de igual manera en pacientes graves 1161 ng/mL(751.6-2684.5) y 1012 ng/mL (541.6-2083) respectivamente. Por otra parte en estudio realizado por Ramos et al., reportaron que la concentración plasmática de dímero D; fue mayor en los pacientes con COVID-19 grave con respecto a los leve y moderado. El nivel de dímero D(DD) y el pronóstico en pacientes con COVID-19 mostró que los casos en UCI son altamente frecuentes, las hospitalizaciones superan la media de 50,1La mediana de DD en los pacientes No UCI supera los 553 ng/ml. Con base en investigaciones recientes, la incidencia observada de la elevación de DD en pacientes con infección por SARS-CoV-2 fue alta, diferentes estudios encontraron niveles elevados de DD de forma significativa en aquellos pacientes con COVID-19 graves en comparación con aquellos cuyos síntomas fueron más leves y con los sujetos sanos. En este último estudio además observaron un incremento gradual del DD con la progresión de la gravedad, lo que indica su posible rol en la progresión de la enfermedad.

Estos hallazgos van en línea similar a los encontrados por Huang et al., quienes evidenciaron que el nivel de DD al ingreso en pacientes graves con COVID-19 fue hasta 5 veces superior que el de aquellos que no requerían ingreso en UCI. Sin embargo, hay que resaltar que el número de pacientes en UCI solo fue de 13 y, de ellos, solo 2 requirieron ventilación mecánica invasiva. Otros 2 estudios también observaron resultados similares ya que el nivel de DD al ingreso superior en pacientes de UCI respecto de los no críticos.

Conclusiones

En este análisis actualizado, se confirmó la alta incidencia acumulada de complicaciones trombóticas en pacientes críticamente enfermos con neumonía por COVID-19 entre las cuales prevalecieron los casos con tromboembolismo venoso (TEV) y la trombosis venosa profunda (TVP). La coagulopatía inicial en pacientes con COVID-19 se presenta con productos de degradación de fibrina elevados, especialmente el Dímero D. En contraste, algunas investigaciones muestran también evidencia de tiempos prolongados de protrombina (TP) y tromboplastina parcial activada (TTPa), y disminución de las plaquetas. El diagnóstico y el monitoreo

de la progresión de la enfermedad se realizan mediante la detección regular de los parámetros de laboratorio, incluidos el dímero D como prueba principal.

La precisión en la incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes con Covid-19 es esencial para guiar la toma de decisiones sobre la intensidad de la trombopprofilaxis. El DD se ha demostrado que cumple un papel importante, especialmente en pacientes ingresados en la UCI que tienen un mayor riesgo trombótico. Además, los resultados de los niveles de DD y su correlación con el pronóstico en pacientes con Covid-19 resaltan la importancia de la vigilancia y el monitoreo regular de los niveles de DD en estos pacientes. Los casos de pacientes en UCI son altamente frecuentes, y las hospitalizaciones superan la media de 50. Estos hallazgos destacan la necesidad de una evaluación temprana y una intervención cuidadosa en pacientes con Covid-19, especialmente aquellos que presentan síntomas de complicaciones trombóticas o que tienen factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones. En resumen, los resultados de los niveles de DD pueden ser un factor crucial en la toma de decisiones de tratamiento y la prevención de complicaciones graves en pacientes con Covid-19.

Referencias

- Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. el 1 de julio de 2020 [citado el 30 de septiembre de 2022];50(1):211–6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02146-z>
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. el 1 de junio de 2020 [citado el 28 de septiembre de 2022];18(6):1421–4. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14830>
- Criel M, Falter M, Jaeken J, Van Kerrebroeck M, Lefere I, Meylaerts L, et al. Venous thromboembolism in SARS-CoV-2 patients: Only a problem in ventilated ICU patients, or is there more to it? [Internet]. Vol. 56, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020 [citado el 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/56/1/2001201>
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. el 15 de febrero de 2020;395(10223):507–13.
- Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, Parra-Virto A, Toledano-Macías M, Toledo-Samaniego N, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res* [Internet]. el 1 de agosto de 2020 [citado el 28 de septiembre de 2022];192:23–6. Disponible en: <http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049384820301900/fulltext>
- Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. el 15 de mayo de 2003 [citado el 8 de agosto de 2022];348(20):1967–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12690091/>

- El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with “common cold” virus infections. Clin Infect Dis [Internet]. 2000 [citado el 8 de agosto de 2022];31(1):96–100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10913403/>
- Escobar Perez K, Sapon Lopez B, Ixcot Perez C. Vista de Caracterización de los biomarcadores en COVID19 moderado a grave en pacientes pediátricos. Rev Médica, Col Médicos y Cir Guatemala [Internet]. 2022 [citado el 17 de febrero de 2023];161(1):2664–3667. Disponible en: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/436/634>
- Escobar Salinas J, Duarte L, Sobarzo Vysokolan P, Ferreira Samudio ML. Biomarcadores inflamatorios asociados a mortalidad en pacientes con neumonía a Sars-Cov-2. Rev del Inst Med Trop [Internet]. el 30 de junio de 2022 [citado el 17 de febrero de 2023];17(1):35–43. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1996-36962022000100035&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. el 30 de abril de 2020 [citado el 10 de marzo de 2022];382(18):1708–20. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
- García Cervera C, Giner Galvañ V, Wikman Jorgensen P, Laureiro J, Rubio Rivas M, Gurjian Arena A, et al. Estimation of Admission D-dimer Cut-off Value to Predict Venous Thrombotic Events in Hospitalized COVID-19 Patients: Analysis of the SEMI-COVID-19 Registry. J Gen Intern Med [Internet]. el 1 de noviembre de 2021 [citado el 30 de enero de 2023];36(11):3478–86. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-021-07017-8>
- González-Villalva A, de la Peña-Díaz A, Rojas-Lemus M, López-Valdez N, Ustarroz-Cano M, García-Peláez I, et al. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. Rev la Fac Med [Internet]. 2020 [citado el 30 de septiembre de 2022];63(5):45–57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2020/un205h.pdf>
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med [Internet]. el 1 de junio de 2020 [citado el 28 de septiembre de 2022];46(6):1089–98. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 7, The Lancet Haematology. Elsevier Ltd; 2020 [citado el 8 de agosto de 2022]. p. e438–40. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S2352302620301459/fulltext>
- 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 [Internet]. el 1 de julio de 2020 [citado el 8 de agosto de 2022];191:9–14. Disponible en: <http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049384820301407/fulltext>
- Statista Research Department. Coronavirus en Latinoamérica: países con más casos [Internet]. 2023 [citado el 30 de enero de 2023]. p. 1–5. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19-america-latina-caribe-pais/>
- Lu H, Chen M, Tang S, Yu W. Association of coagulation disturbances with severity of COVID-19: a longitudinal study. Hematol (United Kingdom) [Internet]. 2021 [citado el 8 de agosto de 2022];26(1):656–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34493174/>

- Y C de C de A, Sanitarias E. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
- OPS. Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/89978/download?token=PfVQYU4L>
- Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin(Ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev* [Internet]. 2020 [citado el 29 de agosto de 2022];100(3):1065–75. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00013.2020>
- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [citado el 8 de agosto de 2022]. p. 709–10. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2760500>
- Organización Mundial de la Salud(OMS). Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
- Otano M, Mejía A, Avilés M. Vista de Principios bioéticos y su aplicación en las investigaciones médico-científicas. *Cien Ecu*. 2021;3(3):9–16.
- Ministerio de Salud Publica. Situación coronavirus Covid-19 [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/actualizacion-de-casos-de-coronavirus-en-ecuador/>
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. el 1 de agosto de 2020 [citado el 28 de septiembre de 2022];18(8):1995–2002. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14888>
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. el 1 de julio de 2020;191:148–50.
- Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, Douglas A, McGuire SP, Kinnaman G, et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* [Internet]. el 6 de junio de 2020 [citado el 28 de septiembre de 2022];48(9):E783–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3302085/>
- Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients with Severe COVID-19 in Wuhan [Internet]. Vol. 142, *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, MD; 2020 [citado el 28 de septiembre de 2022]. p. 181–3. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>
- 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* [Internet]. el 15 de febrero de 2020 [citado el 20 de julio de 2022];395(10223):497–506. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620301835/fulltext>
- Xiong S, Liu L, Lin F, Shi J, Han L, Liu H, et al. Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infect Dis*

- [Internet]. el 1 de diciembre de 2020 [citado el 20 de julio de 2022];20(1):1–11. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05452-2>
- Yao Y, Chen W, Wu X, Shen L, Fu Y, Yang Q, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients in three consecutive generations of spread in Zhejiang, China. Clin Microbiol Infect [Internet]. el 1 de octubre de 2020 [citado el 20 de julio de 2022];26(10):1380–5. Disponible en: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X20303621/fulltext>
- Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. J Med Virol [Internet]. el 1 de octubre de 2020 [citado el 20 de julio de 2022];92(10):2188–92. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26031>
- .Saad EJ, Barovero MAC, Marucco FA, Bonazzi STR, Barra AT, Zlotogora M, et al. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en dos hospitales en Córdoba Infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados. Rev Fac Cienc Med [Internet]. el 8 de agosto de 2021 [citado el 20 de julio de 2022];78(3):303. Disponible en: </pmc/articles/PMC8760912/>
- . Vélez Páez JL, Pelosi P, Battaglini D, Best I. Biological Markers to Predict Outcome in Mechanically Ventilated Patients with Severe COVID-19 Living at High Altitude. J Clin Med [Internet]. el 13 de enero de 2023 [citado el 17 de febrero de 2023];12(2):644. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/2/644/html>
- Ramos Rojas MC, Cuaresma Cuadros EA, Cayo Castillo JJ, Monasterio Benique DA. Asociación de biomarcadores y severidad de COVID-19: estudio transversal. Medwave [Internet]. 2022;22(6):1–11. Disponible en: <https://www.medwave.cl/medios/investigacion/estudios/8746/medwave.2022.06.002548.pdf>
- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Liu F, Wu KL, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med [Internet]. el 1 de julio de 2020 [citado el 30 de septiembre de 2022];58(7):1116–20. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-0188/html?lang=de>
- Lozano Y, Palacios E V. Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos de una clínica en 2020. Horiz Médico [Internet]. el 30 de marzo de 2021 [citado el 30 de enero de 2023];21(1):e1379–e1379. Disponible en: <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/1379/919>
- Martin Rosa C, Mereles S, Wiersba V, Valenzuela J, Frassa M, Princz M, et al. Valor pronóstico del dímero D al ingreso en pacientes COVID-19. Rev Hematol [Internet]. 2022 [citado el 12 de julio de 2022];26(1). Disponible en: <http://www.revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/433>
- Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph DE, Bartholomew J, Sacha G, et al. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. Cleve Clin J Med [Internet]. el 1 de agosto de 2020 [citado el 30 de septiembre de 2022];87(5):461–8. Disponible en: <https://www.ccm.org/content/87/8/461>
- Voicu S, Bonnin P, Stépanian A, Chousterman BG, Le Gall A, Malissin I, et al. High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. Vol. 76, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier; 2020. p. 480–2.

- 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 - J Am Med Assoc [Internet]. el 17 de marzo de 2020 [citado el 14 de marzo de 2022];323(11):1061–9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the Mission briefing on COVID-19 - 16 April 2020 [Internet]. WHO. 2020 [citado el 29 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19---28-may-2020>
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med [Internet]. el 23 de abril de 2020 [citado el 29 de agosto de 2022];382(17):e38. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2007575>
- Zou Y, Guo H, Zhang Y, Zhang Z, Liu Y, Wang J, et al. Analysis of coagulation parameters in patients with COVID-19 in Shanghai, China. Biosci Trends [Internet]. el 31 de agosto de 2020 [citado el 30 de septiembre de 2022];14(4):285–9. Disponible en: www.biosciencetrends.com
- Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. J Thromb Thrombolysis [Internet]. el 1 de octubre de 2020 [citado el 8 de agosto de 2022];50(3):580–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648093/>
- Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A retrospective analysis. Respir Res [Internet]. el 26 de marzo de 2020 [citado el 17 de julio de 2022];21(1):1–10. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01338-8>
- Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. J Clin Virol [Internet]. el 1 de junio de 2020 [citado el 30 de septiembre de 2022];127:104364. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220301062>
- Zheng Y, Xu H, Yang M, Zeng Y, Chen H, Liu R, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. J Clin Virol. el 1 de junio de 2020;127:104366.