



CAPACIDAD PRONÓSTICA DEL DIMERO D EN LA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19

PROGNOSTIC CAPACITY OF D-DIMER IN PREDICTING MORTALITY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19

Joseph Alburqueque-Melgarejo ^{1,a}, Israel Armando Guerra Cuyutupac ^{1,b}, Juan Carlos Ezequiel Roque-Quezada ^{1,2,c}, Horus Michael Virú Flores ^{1,3}, Martha Eugenia Aguirre Coronado ^{1,2}, Luis Enrique Nieves Cordova ^{1,4}

RESUMEN

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 puede aumentar el riesgo de trombosis. Estudios asocian niveles de dímero D con mortalidad por COVID-19. **Objetivo:** Determinar la capacidad pronóstica del dímero D en la predicción de mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos. **Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el Centro Médico Naval durante enero-julio de 2021. Se incluyeron 324 pacientes adultos con COVID-19 confirmada por RT-PCR. Se midieron niveles de dímero D al ingreso utilizando turbidimetría de coagulación (Sysmex CS-5100). Se analizaron variables sociodemográficas, comorbilidades y datos clínicos. El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 26, empleando pruebas Chi cuadrado, exacta de Fisher, U de Mann Whitney, COR y regresión de Cox. **Resultados:** Se determinó un punto de corte de 1,40 µg/mL para los valores de dímero D con una sensibilidad de 80,9%, una especificidad de 86,4% y área bajo la curva (AUC) de 0,916 (IC 95%: 0,884 – 0,947; p=0,016) para predecir mortalidad por COVID-19. Asimismo, se encontró que pacientes con valores de dímero D mayores o iguales a 1,40 µg/mL tenían un riesgo incrementado de fallecimiento en pacientes con COVID-19 (HRa = 6,545; IC 95%: 3,867 – 11,077; p<0,001), independientemente de las variables edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, cáncer y trombocitopenia. **Conclusion:** El presente estudio mostró que los niveles de dímero D al ingreso representan un biomarcador fiable en la evaluación del pronóstico de pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Mortalidad; Productos de Degradación de Fibrina-Fibrinógeno. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 infection can increase the risk of thrombosis. Studies associate D-dimer levels with COVID-19 mortality. **Objective:** To determine the prognostic capacity of D-dimer in predicting COVID-19 mortality in patients hospitalized in the Intensive Care Unit. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted at the Naval Medical Center from January to July 2021. A total of 324 adult patients with RT-PCR confirmed COVID-19 were included. D-dimer levels were measured upon admission using coagulation turbidimetry (Sysmex CS-5100). Sociodemographic variables, comorbidities, and clinical data were analyzed. Statistical analysis was performed using SPSS version 26, employing Chi-square tests, Fisher's exact test, Mann-Whitney U test, ROC, and Cox regression. **Results:** A cut-off point of 1.40 µg/mL for D-dimer values was determined, with a sensitivity of 80.9%, specificity of 86.4%, and an area under the curve (AUC) of 0.916 (95% CI: 0.884 – 0.947; p=0.016) for predicting COVID-19 mortality. Additionally, patients with D-dimer values greater than or equal to 1.40 µg/mL had an increased risk of death (adjusted HR = 6.545; 95% CI: 3.867 – 11.077; p<0.001), independent of age, diabetes mellitus, arterial hypertension, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, cancer, and thrombocytopenia. **Conclusion:** This study showed that admission D-dimer levels represent a reliable biomarker in evaluating the prognosis of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Mortality; Fibrin-Fibrinogen Degradation Products. (Source: MESH-NLM)

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

² Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, Lima, Perú.

³ Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú.

⁴ Centro Médico Naval, Lima, Perú.

^a Médico Cirujano.

^b Doctor en Educación.

^c Magister en Medicina Humana.

Citar como: Alburqueque-Melgarejo J, Guerra Cuyutupac IA; Roque-Quezada JC, Virú Flores HM, Aguirre Coronado ME; Nieves Cordova LE. Capacidad pronóstica del dímero D en la predicción de mortalidad en pacientes con el diagnóstico de COVID-19. Rev Fac Med Hum. 2024;24(2):99-107. doi:10.25176/RFMH.v24i2.6558

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

La infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) puede comprometer múltiples sistemas orgánicos, incluidos los sistemas respiratorio, cardíaco, gastrointestinal, hepático, neurológico, hematológico y renal⁽¹⁻³⁾. Varios estudios han reportado la presencia de múltiples complicaciones trombóticas tanto arteriales como venosas, especialmente en pacientes con comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y neoplasias. Dentro de estas complicaciones trombóticas destacan la coagulación intravascular diseminada, el tromboembolismo venoso pulmonar, la trombosis venosa profunda, el infarto de miocardio, el infarto cerebral de grandes vasos, la isquemia aguda de extremidad, las trombosis asociadas a catéter y el tromboembolismo arterial y venoso⁽⁴⁻⁸⁾.

Estas complicaciones pueden explicarse por la capacidad del virus para infectar células endoteliales, producir endotelitis y disfunción endotelial, estableciendo un subsecuente estado protrombótico, explicado por la triada de Virchow. Además, el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de activar las plaquetas e inducir un fenotipo proinflamatorio que optimiza sus interacciones con el endotelio y los leucocitos circulantes, promoviendo la activación de la cascada de coagulación, el sistema de complemento y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Estas alteraciones, junto con la tormenta de citoquinas y la posibilidad de un síndrome antifosfolípido relacionado con la infección viral, han demostrado tener un rol en la patogénesis del estado protrombótico inducido por SARS-CoV-2^(1,9,10).

La presencia de complicaciones tromboembólicas se ha asociado con una mortalidad elevada en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por COVID-19^(11,12). Por este motivo, se ha propuesto el uso de biomarcadores que permitan estimar el pronóstico de estos pacientes. Uno de ellos es el dímero D, un producto de degradación de la fibrina, que ha mostrado utilidad pronóstica en la evaluación de pacientes con COVID-19. Varios estudios alrededor del mundo han mostrado la asociación entre los niveles de dímero D al ingreso y el desarrollo de mortalidad por COVID-19⁽¹³⁻¹⁶⁾. Por lo expuesto, el objetivo del presente estudio fue determinar la capacidad pronóstica del dímero D en la predicción de mortalidad en pacientes hospitalizados en la UCI del Centro Médico Naval

durante el periodo enero-julio del año 2021.

MÉTODOS

Diseño y área de estudio

El presente estudio empleó un diseño observacional, analítico, y de tipo cohorte retrospectiva. Se aplicó la lista de verificación STROBE para estudios de cohorte⁽¹⁷⁾. El hospital Centro Médico Naval corresponde a un nivel III de atención de salud de entorno urbano que atiende pacientes asegurados al seguro de fuerzas armadas de la Institución Marina de Guerra del Perú, tanto al titular como a los familiares.

Población y muestra

La población de estudio estuvo conformada por pacientes adultos con el diagnóstico de COVID-19, obtenido por prueba molecular de reacción de cadena polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), que se encontraban hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Naval durante el periodo enero-julio del año 2021. Dentro de los criterios de selección se incluyeron pacientes adultos admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos que cuenten con valores de dímero D al ingreso y cuyo historial médico contenga las variables de interés para el estudio. Se excluyeron pacientes cuyo historial médico se encuentra incompleto.

Tamaño muestral

Se obtuvo un cálculo del tamaño muestral utilizando el software estadístico Epidat versión 4.2. Se utilizaron las características operativas de sensibilidad y especificidad, que fueron del 92,3% y 83,3%, respectivamente, y se extrajeron del estudio realizado por Zhang et al⁽¹⁴⁾. Se estableció un nivel de confianza del 95% y una precisión absoluta del 5%. Como resultado, se determinó un tamaño muestral de 324 pacientes. Estos participantes se distribuyeron en dos grupos de acuerdo a su pronóstico, conformando un grupo de 110 pacientes fallecidos y un grupo de 214 pacientes no fallecidos.

Tipo de muestreo

Se empleó el paquete epidemiológico Epidat versión 4.2 para realizar un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple sin reposición, para seleccionar 324 pacientes con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados en la UCI.



Variables e instrumentos

Los datos de las variables de estudio fueron recolectados a partir del historial médico de cada paciente dentro de las 24 horas posteriores al ingreso hospitalario.

Covariables

Las variables sociodemográficas y de comorbilidades incluyeron edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, fibrilación auricular, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, cáncer fueron evaluadas como variables cualitativas dicotómicas. De modo similar, las variables clínicas como fiebre, tos, cefalea, disnea, faringodinia, anosmia, diarrea y síndrome de distres respiratorio del adulto (ARDS) fueron evaluadas como variables cualitativas dicotómicas.

Las variables dimero D, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, y fibrinógeno fueron evaluadas como variables cuantitativas continuas.

Variable de exposición

Los niveles de dimero D fueron medidos utilizando un analizador de coagulación de la marca Sysmex modelo CS-5100 y la técnica empleada fue la turbidimetría de coagulación. El rango de referencia de niveles normales para dimero D oscilaba entre 0 a 0,5 µg/mL. Todos los pacientes recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica y en dosis plena según sea el caso.

Variable de desenlace

El desenlace de la enfermedad fue evaluado de acuerdo a la ocurrencia del evento de interés para el estudio durante los 30 días posteriores a la hospitalización y fue definida como una variable cualitativa dicotómica cuyas categorías correspondían a fallecimiento o recuperación. Los pacientes que no presentaron el evento durante el periodo de seguimiento fueron clasificados como censurados. La variable mortalidad fue evaluada de acuerdo a su definición por la Organización Panamericana de la Salud, como el fallecimiento que ocurre como resultado de una enfermedad en un caso probable o confirmado de COVID-19.

Análisis estadístico

Los datos recolectados fueron ingresados a una base de datos del paquete estadístico SPSS versión 26 para su análisis estadístico. El análisis descriptivo incluyó tablas de frecuencia para las variables cualitativas donde se reportaron frecuencias absolutas y relativas. Debido a que las variables cuantitativas no presentaron distribución normal, se reportaron la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). El análisis inferencial incluyó las pruebas estadísticas de Chi cuadrado y exacta de Fisher, para variables cualitativas. Por otro lado, para las variables cuantitativas procedió a trabajar con la prueba de U de Mann Whitney para muestras no relacionadas. Se procedió a calcular el punto de corte óptimo y la curva de característica del operador del receptor (COR) con sus respectivas características operativas para la variable dimero D. Asimismo, se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, a partir del cual se calculó la prueba de log-rank.

Posteriormente, se realizó el análisis bivariado y multivariado empleando el modelo de riesgo proporcional de Cox con sus respectivos hazard ratios crudos (HR) y ajustados (HRa), intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y el p valor.

Aspectos éticos

Para la ejecución del presente proyecto de investigación se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara. Al tratarse de un estudio en pacientes, se respetó la confidencialidad y los derechos de los pacientes de acuerdo a lo estipulado en los principios bioéticos y en la Declaración Helsinki.

RESULTADOS

De los 324 pacientes incluidos en el estudio, la mediana de edad fue de 55 años (RIQ: 17), con edades comprendidas entre 20 y 87 años. Los pacientes fallecidos por COVID-19 de 60 años o más representaron el 17,3%. Se observó que los pacientes del sexo masculino (29,3%) presentaron un mayor porcentaje de fallecimientos en comparación con las pacientes del sexo femenino (4,6%). En la Tabla 1 se describen las características sociodemográficas, epidemiológicas y clínicas de los pacientes que conformaban la muestra estudiada.





Tabla 1. Características sociodemográficas, epidemiológicas y clínicas de los 324 pacientes con COVID-19.

	Pacientes con COVID-19				Valor de p
	Fallecidos n	%	Sobrevivientes n	%	
Edad					
<60 años	54	16,7%	184	56,8%	0,087
≥60 años	56	17,3%	30	9,3%	
Sexo					
Masculino	95	29,3%	168	51,9%	<0,001
Femenino	15	4,6%	46	14,2%	
Hipertensión Arterial	18	5,6%	10	3,1%	<0,001
Diabetes mellitus tipo 2	27	8,3%	8	2,5%	<0,001
Hipotiroidismo	6	1,9%	5	1,5%	0,194
Cardiopatía isquémica	18	5,6%	5	1,5%	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	7	2,2%	4	1,2%	0,049
Fibrilación auricular	18	5,6%	3	0,9%	<0,001
Tuberculosis	5	1,5%	6	1,9%	0,519
EPOC	24	7,4%	13	4%	<0,001
Asma	26	8,0%	15	4,6%	<0,001
Cáncer	20	6,2%	8	2,5%	<0,001
Fiebre	96	29,6%	135	41,7%	<0,001
Tos	98	30,2%	153	47,2%	<0,001
Cefalea	89	27,5%	135	41,7%	<0,001
Disnea	93	29,1%	159	49,7%	0,067
Faringodinea	14	4,3%	56	17,3%	0,005
Anosmia	16	4,9%	32	9,9%	>0,999
Diarrea	14	4,3%	35	10,8%	0,418
ARDS	110	34%	204	63%	0,021

*Valor de p obtenido a partir de la prueba de Chi cuadrado de independencia o prueba Exacta de Fisher.
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ARDS: Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto

En relación con las variables de laboratorio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (valor de $p < 0,005$) entre los grupos de pacientes

fallecidos y sobrevivientes para las variables dímero D, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y fibrinógeno (Tabla 2).

Tabla 2. Características de las variables de laboratorio de acuerdo al desenlace de la enfermedad en pacientes con COVID-19.

Variables	Pacientes con COVID-19				p valor*
	Fallecidos (n = 110)		Sobrevivientes (n = 214)		
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Dímero D ($\mu\text{g/mL}$)	1,73	0,52	0,98	0,75	<0,001
Recuento de plaquetas (células/mm ³)	135	74,25	219	75	<0,001
Tiempo de protrombina (s)	17	5,25	13	3	<0,001
Tiempo de tromboplastina parcial (s)	33	12	29	9	<0,001
Fibrinógeno (mg/dL)	682,0	282,85	550,5	211,5	<0,001

*U de Mann Whitney. RIQ: Rango Intercuartílico

Se elaboró una curva de COR para la variable dímero D con el fin de discriminar entre el fallecimiento o la recuperación de los pacientes con COVID-19. A partir de esta, se obtuvo un punto de corte de 1,40 $\mu\text{g/mL}$ con

una sensibilidad de 80,9%, una especificidad de 86,4% y un índice de Youden de 0,67. Asimismo, se obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,916 (IC 95%: 0,884–0,947; valor de $p=0,016$) para predecir mortalidad (Figura 1).

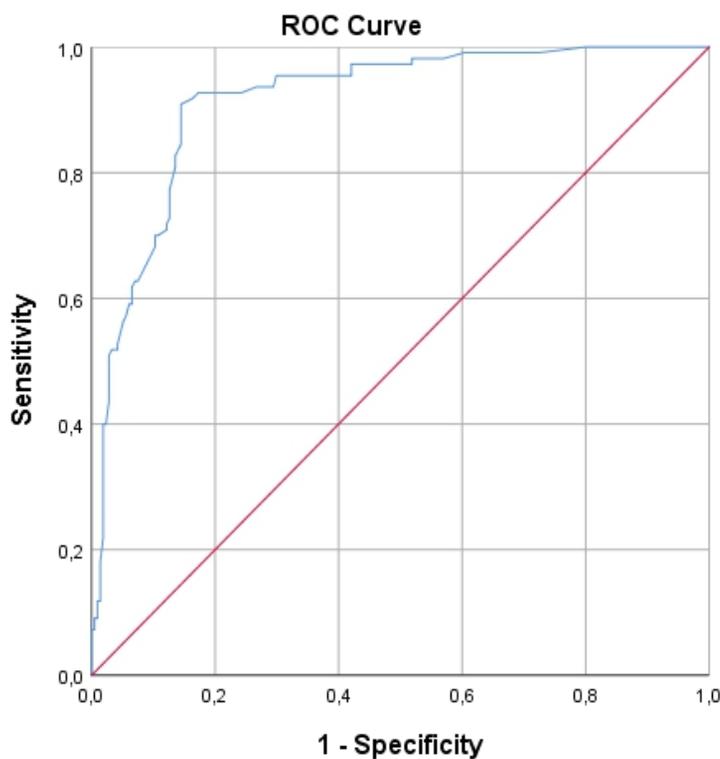


Figura 1. Curva de las Características Operativas del Receptor del dímero D para predecir mortalidad en pacientes con COVID-19.

Se encontró que los pacientes que presentaron niveles de dímero D mayores o iguales a 1,40 $\mu\text{g/mL}$ y fallecieron fueron 89 (27,5%), en comparación con 29 (9%) que no fallecieron. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los niveles de dímero D, según el punto de corte de 1,40 $\mu\text{g/mL}$ para estimar la

supervivencia a 30 días, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dímero D alto y dímero D bajo, de acuerdo con la prueba de log-rank (Mantel-Cox) ($\chi^2 = 169,868$; valor de $p < 0,001$) (Figura 2).

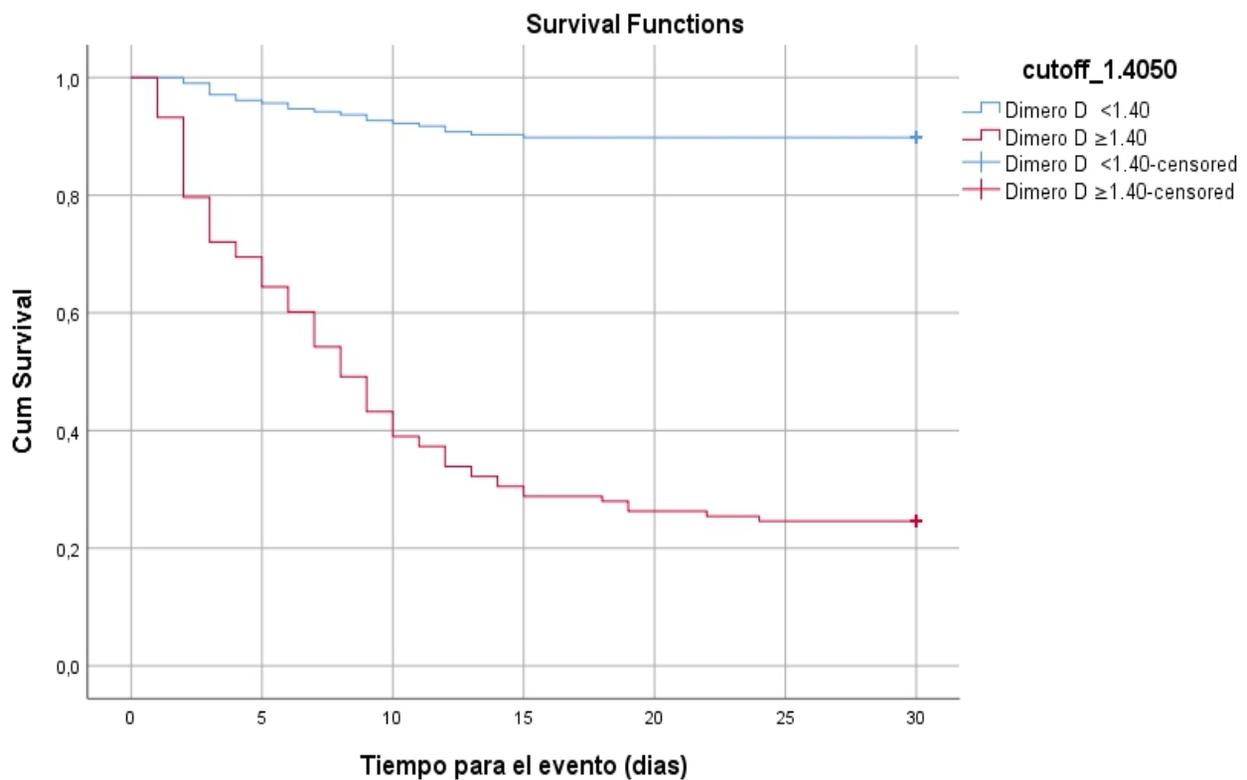


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para dímero D con un punto de corte de 1,40 $\mu\text{g/mL}$ para determinar mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Para analizar si los niveles de dímero D mayores a 1,40 $\mu\text{g/mL}$ tenían utilidad predictiva en la supervivencia a 30 días, se realizó un modelo de regresión proporcional de Cox univariado y multivariado ajustando por las posibles variables confusoras. Se encontró que los niveles de dímero D superiores a 1,40 $\mu\text{g/mL}$ incrementaban el riesgo de fallecimiento en pacientes

con COVID-19 (HRa = 6,55; IC 95%: 3,87–11,08; valor de $p < 0,001$), independientemente de las variables edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, fibrilación auricular, EPOC, asma, cáncer y trombocitopenia. (Tabla 3).

Tabla 3. Regresión Proporcional de Cox univariada y multivariada para evaluar la utilidad del dímero D en la predicción de la supervivencia a 30 días en pacientes con COVID-19.

Variables	IC 95%			p Valor	HR		IC 95%		p valor
	HR crudo	Infe-rior	Super-ior		Ajusta-do	Infe-rior	Super-ior		
Dímero D > 1,4	7,86	5,28	11,69	<0,001	6,55	3,87	11,08	<0,001	
Edad >60 años	3,79	2,60	5,52	<0,001	1,32	0,83	2,09	0,241	
Sexo masculino	1,62	0,94	2,79	0,083					
Diabetes Mellitus	3,86	2,49	5,99	<0,001	1,53	0,84	2,78	0,165	
Hipertensión arterial	2,59	1,56	4,29	<0,001	1,38	0,73	2,61	0,322	
Hipotiroidismo	1,61	0,71	3,68	0,254					
Cardiopatía isquémica	3,35	2,02	5,57	<0,001	1,87	1,11	3,16	0,020	
Enfermedad cerebrovascular	2,43	1,13	5,22	0,023	2,04	0,89	4,67	0,094	
Fibrilación auricular	4,11	2,47	6,85	<0,001	1,14	0,62	2,09	0,684	
Tuberculosis	1,26	0,52	3,10	0,609					
EPOC	2,37	1,51	3,73	<0,001	1,53	0,94	2,49	0,090	
Asma	2,76	1,78	4,29	<0,001	1,64	1,03	2,63	0,039	
Cáncer	3,79	2,33	6,18	<0,001	2,78	1,65	4,69	<0,001	
Plaquetas <150 (Trombocitopenia)	6,58	4,35	9,97	<0,001	3,51	2,23	5,52	<0,001	

HR: Hazard Ratio, IC 95%: Intervalos de confianza al 95%. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que los niveles de dímero D al ingreso mayores o iguales de 1,40 µg/mL incrementaban la probabilidad de mortalidad por COVID-19 independientemente de las otras covariables evaluadas (HRa = 6,55; IC95%: 3,87 – 11,08; valor de p < 0,001). Varios estudios alrededor del mundo han demostrado la asociación entre los niveles de dímero D al ingreso con la severidad de la enfermedad por COVID-19 y el desenlace de la enfermedad⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Un estudio realizado en Nepal por Poudel A. et al., que incluyó un total de 182 pacientes, demostró que los niveles de dímero D al ingreso superiores a 1,5 µg/mL se asociaban de manera significativa a la variable mortalidad (HRa = 5,86; IC95%: 2,75 – 12,49; valor de p < 0,001) independientemente de la variable edad⁽²¹⁾.

Zhang L. et al., realizaron un estudio en China, el cual incluyó a 343 sujetos de estudio, encontrando que niveles de dímero D al ingreso superiores a 2 µg/mL

predicían mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 (HRa = 22,40; IC95%: 2,86 – 175,70; valor de p = 0,003)⁽¹⁴⁾.

De modo similar, el estudio de Soni M. et al., realizado en una población de 483 pacientes, mostró que niveles de dímero D superiores a 2,01 µg/mL eran predictores significativos de mortalidad (HRa = 3,17; IC95%: 2,01 – 4,98; valor de p < 0,01)⁽²²⁾. Estos resultados subrayan la importancia del dímero D como marcador pronóstico en pacientes con COVID-19. La consistencia en los hallazgos de diferentes estudios refuerza la validez de los resultados obtenidos en esta investigación. La monitorización de los niveles de dímero D puede ser crucial en la gestión clínica de estos pacientes. Un estudio de cohorte retrospectiva realizado por Tang et al., en una población de 449 pacientes con enfermedad severa por COVID-19, reportó que los niveles de dímero D se asociaban a mortalidad hospitalaria a los 28 días



del diagnóstico (OR = 1,06; IC95%: 1,03 – 1,09; valor de $p < 0,001$)⁽²³⁾. Una revisión sistemática realizada por Sakka M. et al., que examinó un total de seis estudios originales en pacientes hospitalizados por COVID-19, demostró que los niveles de dímero D se asociaban de manera significativa con un riesgo incrementado de mortalidad (SMD = 3,59; IC95%: 2,79 – 4,40; valor de $p < 0,00001$)⁽²⁴⁾. Estos hallazgos son consistentes con lo encontrado en el presente estudio. Los resultados de estos estudios respaldan la relevancia clínica del dímero D como indicador de riesgo en la práctica hospitalaria. Además, refuerzan la necesidad de incorporar la medición de dímero D en los protocolos de evaluación de pacientes con COVID-19. La evaluación sistemática de este marcador podría mejorar significativamente las estrategias de tratamiento y manejo.

En contraste a los hallazgos del presente estudio, Cidade J. et al., realizaron un estudio de cohorte retrospectiva unicéntrico en una muestra de 118 pacientes, en el cual no se encontró asociación significativa entre los niveles de dímero D y la mortalidad (HR = 1,00; IC95%: 1,00 – 1,00; valor de $p = 0,583$)⁽²⁵⁾. Esta diferencia podría ser explicada por el tamaño de la muestra, ya que el estudio de Cidade J. et al. empleó una muestra relativamente pequeña de 118 pacientes, lo que limita el poder estadístico, a diferencia del presente estudio, donde el tamaño muestral fue mayor. Por otro lado, es importante considerar las características sociodemográficas, étnicas y clínicas de los pacientes, así como la intervención de posibles variables confusoras como la presencia de comorbilidades y el tipo de tratamiento recibido. También existe la posibilidad de que las diferencias en estos resultados se deban al error aleatorio. La variabilidad en los resultados subraya la importancia de considerar el contexto y las características específicas de cada estudio. Factores como el tamaño de la muestra y las diferencias en la población estudiada pueden influir en la fuerza de la asociación observada. La replicación de estudios en diferentes entornos es esencial para confirmar estos hallazgos. El AUC para los niveles de dímero D al ingreso, para discriminar entre individuos fallecidos y no fallecidos, fue de 0,92 (IC95%: 0,88 – 0,95; valor de $p = 0,016$). Este hallazgo fue acorde con el estudio de He X. et al., que determinó un AUC de 0,91 para dímero D para determinar el riesgo de mortalidad por COVID-19⁽²⁵⁾. De modo similar, Zhang et al.⁽¹⁴⁾ demostraron un AUC de 0,89; mientras que Poudel et al.⁽²¹⁾ demostraron un AUC de 0,81.

La alta precisión del dímero D como predictor de mortalidad, reflejada en los valores del AUC, destaca su utilidad en la práctica clínica. Estos resultados indican que el dímero D es una herramienta valiosa para la estratificación del riesgo en pacientes hospitalizados por COVID-19. La implementación de este marcador podría ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad de manera temprana.

La elevación del dímero D refleja un estado hipercoagulable en pacientes con COVID-19, hecho que se puede explicar por los eventos fisiopatológicos mencionados anteriormente y por los hallazgos encontrados en especímenes de pacientes fallecidos, particularmente la presencia de microtrombos a nivel de las venas pulmonares de pequeño calibre, vasos coronarios, renales y hepáticos^(14,26). Este estado hipercoagulable es una característica distintiva de la COVID-19 severa, contribuyendo significativamente a la mortalidad observada en estos pacientes. La identificación y manejo temprano de esta condición pueden ser cruciales para mejorar los resultados clínicos. La investigación continua en este ámbito es esencial para desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas.

El presente estudio cuenta con limitaciones que deben ser reconocidas. Primero, la probabilidad de haber incurrido en sesgo de selección y que la muestra no represente la población objetivo para el estudio debido a la naturaleza retrospectiva del diseño, a que se trató de un estudio unicéntrico y a factores relacionados con la calidad del llenado de las historias clínicas, podrían comprometer la validez externa del estudio. Otra limitación importante radica en que no se tomó en consideración el tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la presentación hospitalaria, lo cual podría afectar los niveles de dímero D, teniendo en cuenta los cambios dinámicos que podrían tener lugar durante ese periodo.

Asimismo, la elevación de los niveles de dímero D no es específica, por lo que una elevación en esta variable podría verse explicada por factores relacionados con la condición individual de cada paciente, como la edad avanzada, el estado de postración crónica, la presencia de comorbilidades, trombosis relacionada a catéteres, el desarrollo de coagulación intravascular diseminada y el desarrollo de coagulopatía inducida por sepsis. Por lo expuesto, los resultados del presente estudio deben ser

interpretados con precaución al momento de hacer extrapolaciones a otras poblaciones. Se requiere de estudios prospectivos a futuro que permitan dilucidar el rendimiento diagnóstico del dímero D en diferentes poblaciones.

CONCLUSIÓN

El presente estudio mostró que los niveles de dímero D

al ingreso representan un biomarcador fiable en la evaluación del pronóstico de pacientes con COVID-19.

El dímero D es una prueba de fácil acceso y bajo costo que debería tenerse en cuenta en centros hospitalarios con limitaciones a ciertos recursos que permitan una evaluación precisa de la severidad de la enfermedad.

Contribuciones de autoría: Todos los autores contribuyeron significativamente a la realización del trabajo de investigación.

Financiamiento: Los autores no recibieron apoyo financiero de ningún tipo para la realización de la presente investigación.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 15 de Marzo, 2024.
Aprobado: 10 de Junio, 2024.

Correspondencia: Joseph Albuquerque-Melgarejo.

Dirección: Callao, Lima, Perú.

Teléfono: +51-979 862 474

Correo electrónico: jalbuquerque@cientifica.edu.pe

REFERENCIAS

- Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15(3):359-386. doi:10.1007/s11481-020-09944-5
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6):1421-1424. doi:10.1111/jth.14830
- Klok F, Kruijff M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191(1):145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *N Engl J Med.* 2020; 382(25):2478-2480. doi:10.1056/NEJMc2009020
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191:9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024
- Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillat JM, et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open.* 2020; 3(5):e2010478. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10478
- Moschonas IC, Tselepis AD. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Jul;52(1):111-123. doi:10.1007/s11239-020-02374-3
- Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15-27. doi:10.1159/000512007
- Spyropoulos A, Crawford J, Chen Y, Ashton V, Campbell AK, Milentijevic D, et al. Occurrence of Thromboembolic Events and Mortality Among Hospitalized Coronavirus 2019 Patients: Large Observational Cohort Study of Electronic Health Records. *TH Open.* 2022; 6(4):e408-e420. doi:10.1055/a-1937-9692
- Chen S, Zheng T, Wang S, Yu Y, Wang P, Song Y, et al. Association between risk of venous thromboembolism and mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021; 108:543-549. doi:10.1016/j.ijid.2021.06.005
- Chocron R, Duceau B, Gendron N, Ezzouhairi N, Khider L, Trimaille A, et al. D-dimer at hospital admission for COVID-19 are associated with in-hospital mortality, independent of venous thromboembolism: Insights from a French multicenter cohort study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021; 114(5):381-393. doi:10.1016/j.acvd.2021.02.003
- Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1324-1329. doi:10.1111/jth.14859
- Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15-27. doi:10.1159/000512007
- Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020; 148:e202. doi:10.1017/S0950268820002022
- STROBE. Checklists - STROBE [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.strobe-statement.org/checklists/>
- Nemec HM, Ferenczy A, Christie B, Ashley DW, Montgomery A. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *Am Surg.* 2022; 88(9):2115-2118. doi:10.1177/00031348221091940
- Nasif W, El-Moursy A, Hasan M, Alhuzali A, Yahya A, Ahmed G, et al. Elucidating the Correlation of D-Dimer Levels with COVID-19 Severity: A Scoping Review. *Anemia.* 2022; 8:9104209. doi:10.1155/2022/9104209
- Varikasuvu SR, Varshney S, Dutt N, Munikumar M, Asfahan S, Kulkarni PP, et al. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Sci Rep.* 2021;11(1):21888. doi:10.1038/s41598-021-01462-5
- Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One.* 2021; 16(8):e0256744. doi:10.1371/journal.pone.0256744
- 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.* 2020; 14(6):2245-2249. doi:10.1016/j.dsx.2020.11.007
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099. doi:10.1111/jth.14817
- Cidade JP, Coelho L, Costa V, Morais R, Moniz P, Morais L, et al. Predictive value of D-dimer in the clinical outcome of severe COVID-19 patients: Are we giving it too much credit? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022; 28:10760296221079612. doi:10.1177/10760296221079612
- He X, Yao F, Chen J, Wang Y, Fang X, Lin X, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021; 11(1):1830. doi:10.1038/s41598-021-81300-w
- Parra-Medina R, Herrera S, Mejia J. Systematic Review of Microthrombi in COVID-19 Autopsies. *Acta Haematol.* 2021;144(5):476-483. doi:10.1159/000515104