



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Implicancia del dímero-D como
marcador de gravedad en pacientes
infectados por COVID-19**

**Involvement of D-dimer as a severity
marker in patients infected by COVID-19**

Alumno:

Camila Krug de Oliveira

camila.krugdeoliveira@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Av. San Juan 951. C1147 AAH. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Tel.: 43002147 Int: 1142/1145

Tutor:

Anibal Farias

adfarias@hotmail.com

Jefe de docencia del hospital Bernardo-Houssay de Vicente López

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Implicancia del dímero-D como marcador de gravedad en pacientes infectados por COVID-19

Autores: Krug de Oliveira C, Farias A.

Resumen

Introducción: Durante la nueva pandemia causada por SARS-CoV-2, todavía existe poca evidencia en relación a varios aspectos de la enfermedad, como es el caso de la interpretación de los niveles de dímero-D (DD) y su relación con la gravedad y pronóstico de dicha enfermedad. Por ello, se realizó una revisión sistemática para definir el papel del DD como marcador de gravedad y mortalidad por el COVID-19. **Material y métodos:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos de la biblioteca internacional "PubMed" y "Cochrane" entre agosto de 2020 hasta marzo de 2021. **Resultados:** Se analizaron completamente 9 artículos y se evaluaron los datos de gravedad y mortalidad. **Conclusión:** Tras la revisión sistemática de la bibliografía publicada hasta el momento, podemos concluir que el nivel de DD puede ser un marcador de gravedad e incluso de mortalidad en COVID-19. Sin embargo, más estudios son necesarios porque el escenario es muy dinámico y reciente. Hay incógnitas que solamente van a ser definidas con el paso del tiempo.

Palabras Clave: Covid-19; marcador; dímero-D, severidad; mortalidad.

Abstract

Background: During the new SARS-CoV-2 pandemic, there is still little evidence regarding various aspects of the disease, such as the interpretation of D-dimer levels and their relationship to the severity and prognosis of the disease. Therefore, a systematic review was carried out to define the role of D-dimer as a marker of severity and mortality by COVID-19. **Material and methods:** The databases of the international library "PubMed" and "Cochrane" were searched between August 2020 and March 2021. **Results:** Nine articles were fully analyzed and severity and mortality data evaluated. **Conclusion:** After the systematic review of the literature published so far, we can conclude that the DD level can be a marker of severity and even mortality COVID-19. However, more studies are needed because the scenario is very dynamic and recent. There are unknowns that are only going to be defined over time.

Keywords: Covid-19; marker; D-dimer, severity; mortality.

INTRODUCCIÓN

A fines de diciembre de 2019 varios centros de salud de Wuhan, provincia de Hubei, China, informaron la presencia de una neumonía de causa desconocida vinculada epidemiológicamente a un mercado de mariscos y animales silvestres. El patógeno fue identificado como un nuevo coronavirus, denominado coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) y que causa la enfermedad coronavirus 19 (COVID-19). La enfermedad se propagó rápidamente primero por China y luego por el resto del planeta, convirtiéndose en un problema de salud pública mundial haciendo con que el 11 de marzo de 2020 la OMS declare formalmente la pandemia por SARS-COV-2¹. Actualmente, el crecimiento de la incidencia de esta enfermedad alcanzó un impacto significativo sobre los sistemas de salud y económico a nivel mundial.²

Estudios recientes indican que hasta un 15% de los pacientes que presentan neumonía evolucionan hacia un distrés respiratorio con la necesidad de ventilación mecánica (VM) o internación en la unidad de cuidados intensivos (UCI).³ A pesar de que las complicaciones respiratorias sean el factor principal de internación en UCI, las manifestaciones clínicas relacionadas con la hipercoagulabilidad parecen relacionarse a un mayor riesgo de mortalidad. La deposición de fibrina en espacios pulmonares alveolares e intersticiales posiblemente contribuye a la insuficiencia respiratoria aguda. Además, la inflamación excesiva, la activación plaquetaria, la disfunción endotelial y las estasis desempeñan un papel importante en el desarrollo de estas complicaciones.⁴ Así, para delimitar el curso de la enfermedad se está estudiando varios marcadores de avance de la enfermedad. Uno de ellos es el dímero-D (DD), un producto de degradación de la fibrina y refleja la activación de vías tromboticas y fibrinolíticas que parece estar asociado a mayor gravedad y peor pronóstico.^{5,6}

Por lo tanto, en el presente estudio se realizó una revisión sistemática sobre el papel del dímero-D en

contexto de infección por COVID-19 para evaluar su utilidad como posible marcador de severidad de la enfermedad a fin de que se pueda tomar decisiones terapéuticas y actuar de forma temprana para intentar evitar o, por lo menos, disminuir las complicaciones y el progreso de esta entidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Revisión sistemática de la literatura científica médica (PubMed; Crohcrane).

Criterios de inclusión: (1) Tipos de Estudios: estudios retrospectivos, prospectivos, observacionales, de casos y controles, metaanálisis o series de casos (2) Sujetos: pacientes diagnosticados con COVID-19 por RT-PCR, adultos de ambos sexos, con o sin comorbidades (3) Período: 2020 y 2021

Criterios de exclusión: estudios que evaluaran población pediátrica, aquellos en idiomas distintos al español o al inglés, realizados en animales.

Términos de búsqueda: términos MeSH: "SARS-CoV-2", "Coronavirus", "COVID-19", "fibrin fragment D", "d-dimer", "biomarkers"

Estrategia de búsqueda y selección de estudios: Se realizó una revisión sistemática través de búsqueda en literatura científica en base de datos científicas (PubMed y Cochrane), términos "MeSH", en los idiomas inglés y español y entre agosto de 2020 hasta marzo de 2021. Fueron anadidos los filtros: clinical study, clinical trial, comparative study, controled clinic trial, observacional study, randomized controled study, humans, english, multicenter study and metalanisis. Además, se analizó la lista de referencia de todos los estudios incluidos y revisiones relevantes con respecto a este tema. Se analizaron títulos, resúmenes y palabras clave para identificar estudios relevantes de acuerdo con los criterios de inclusión (Figura 1).

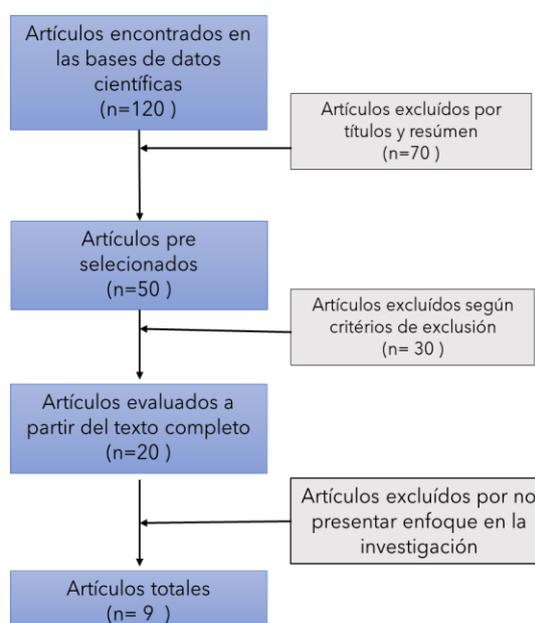


Figura 1: Diagrama de flujo del procedimiento de selección de estudios

RESULTADOS

En base a la pregunta de investigación propuesta: **“¿Cuál es el papel del dímero-D en la gravedad y pronóstico de pacientes con COVID-19?”**, se obtuvo un total de 120 artículos que fueron sometidos a una completa evaluación de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. También se evaluaron los títulos, resúmenes y análisis completo del texto (conforme Figura 1). Al final, un total de 9 artículos elegibles fueron incluidos para la síntesis de este estudio.

Zhang y colaboradores reportan sobre el gran interés de analizar la alteración de la coagulación en contexto de COVID-19 que los niveles elevados de DD en sangre está relacionado con la progresión de la enfermedad. En este estudio 158 pacientes infectados con COVID-19 fueron divididos en cuatro grupos en función de su nivel dímero-D en el momento de la admisión en la UCI. Si observó que un nivel elevado de DD es común entre los pacientes con UCI en estado crítico con COVID-19. Los niveles elevados, especialmente a 10-40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, se asocian con una mayor mortalidad de 14 días en la UCI, con la aparición y progresión de la disfunción orgánica en pacientes en estado crítico con COVID-19. La tasa de mortalidad a los 14 días fue significativamente menor en el grupo D0 que en los grupos D1, D2 y D3 (todos $P < 0.01$), y significativamente menor en el grupo D1 que en los grupos D2 y D3 (todos $P < 0.05$). Sin embargo, no hubo ninguna diferencia significativa en la tasa de mortalidad de 14 días entre los grupos D2 y D3 ($p = 0,963$). Las tasas de complicaciones aumentaron con la elevación del DD. Individuos que presentaban dímero $D > 2000 \text{ ng}/\text{mL}$ tenían el mayor riesgo de enfermedad crítica (66%), evento tromبótico (37,8%), insuficiencia renal aguda lesión (58,3%) y muerte (47%).⁷

Tang y col. en una serie de describieron las características de la coagulación de pacientes con neumonía por COVID-19 a través de la comparación de varios parámetros, entre ellos el dímero-D. Se contrastaron los parámetros de coagulación sobre la admisión entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Sobre la base del sistema de detección, el rango reportable de DD fue de 0,22-21,00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 4,0-150,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente. Los cambios dinámicos en los parámetros de coagulación se realizaron desde el día 1 hasta el día 14 después de la admisión a intervalos de tres días. En valor considerado normal para el DD fue $< 0,50$, en los sobrevivientes 0.61 (0.35-1.29) y no sobrevivientes 2.12 (0.77-5.27) con un $p < .001$. En esta serie de 183 paciente se describieron valores de DD de hasta 3,5 veces mayores entre los pacientes que fallecían a consecuencia de su enfermedad.⁸

En un estudio retrospectivo de cohorte asociado a un metaanálisis, Hai-Han Yu y col. investigaron la asociación entre los niveles de dímero-D y la gravedad del COVID-19 a través de la comparación de parámetros de función de coagulación entre los pacientes internados con cuadro leve y grave de esta entidad. En este estudio incluyeron 1561 pacientes con COVID-19 confirmados con RT-PCR, 365 (23,4%)

de ellos diagnosticados con infección grave, y 1196 (76,6%) fueron diagnosticados con infección no grave. Por ende, realizaron un metaanálisis que incluyó el propio estudio del autor para evaluar los resultados obtenidos. Para el metaanálisis sobre el valor medio de D-dímero, 9 estudios se incluyeron, con 2574 pacientes en total. El valor medio de DD de todos los pacientes fue de 0,34 (SD de desviación estándar, 0,14) $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0,30 (0,12) para pacientes con enfermedad no grave y 0,89 (0,34) para pacientes graves. Las diferencias de valor medio de DD entre grupos fueron de 0,91 $\mu\text{g}/\text{mL}$, lo que sugiere un aumento significativo del nivel de DD en pacientes con enfermedad grave que aquellos con enfermedad no grave.⁹

En otro estudio retrospectivo, Id Orcid y col., evaluaron si los niveles altos de dímero-D predecían la mortalidad en pacientes con COVID-19. Para eso, evaluaron 343 pacientes con niveles elevados de DD. Las curvas de supervivencia Kaplan-Meier para los niveles de DD mostraron que un nivel $\geq 2,0 \mu\text{g}/\text{mL}$ fue el predictor significativo de muertes posteriores ($P < 0.001$, HR:51,5, IC:12,9-206,7). El análisis proporcional de peligros de Cox mostró que el alto nivel de DD también era un determinante significativo ($p = 0,003$, HR ajustado:22.4; IC del 95%: 2,86-175,7) después del ajuste de género, edad, con o sin enfermedad subyacente. Entonces, DD en el ingreso superior a 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (cuatro veces más) podría predecir eficazmente la mortalidad hospitalaria en pacientes con Covid-19, lo que indicaba que DD podría ser un marcador temprano y útil para mejorar el manejo de los pacientes con Covid-19.⁵

Jinpeng Li evaluó retrospectivamente la utilidad del dímero-D como un indicador temprano de pronóstico en pacientes con COVID-19. De los 1.643 pacientes, 691 tenían niveles elevados de DD y eran más propensos a requerir tratamiento con oxígeno de alto flujo, anticoagulación, antibióticos e ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Como consecuencia hubo una mayor mortalidad en este grupo que en el que los niveles de este marcador eran más bajos. En el análisis de regresión logística multivariante, se asoció un DD elevado con una tasa de mortalidad significativamente mayor (HR:0,88 95%CI:0,58-1,33, $P = 0,53$). Sin embargo, ambos análisis (HR:3.77, CI del 95%: 3,06-4,64, $p < 0,001$) y análisis multivariante (HR:3,04, IC 95%:1.674-5,507, $p < 0,001$) muestran que el DD elevado era el factor de riesgo que predice la gravedad de la enfermedad. Los autores concluyeron que cuanto mayores los niveles de DD mayor la gravedad y mortalidad.⁶

Mert Ozen y sus colaboradores realizaron un estudio de retrospectivo y observacional de cohorte que buscó determinar la utilidad de los niveles de dímero-D como biomarcador para determinar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad COVID-19. Se incluyeron 120 pacientes cuyo diagnóstico COVID-19 fue basado en RT-PCR que se les clasificaron clínica y radiológicamente. De los 120 pacientes incluidos en el estudio, el 24,2% (29/120) fueron identificados como no complicados, el 60,8% (73/120) como leves y el 15% (18/120) como graves. La elevación de dímero-

D (> 243 ng/ml) se detectó en el 63,3% (76/120) de los pacientes, y esta tasa tendía a aumentar a medida que su condición clínica empeoraba. En los pacientes con afectación pulmonar grave, hubo diferencias significativas entre los niveles de DD, fibrinógeno, neutrófilo y linfocito en comparación con aquellos con leve o ninguna implicación. Los pacientes con altos niveles de DD tienen se correlacionan con mayor estancia en UCI y los hallazgos sugieren que la gravedad de enfermedad está estrechamente asociada con los niveles de DD, que tendían a aumentar a medida que las condiciones clínicas o radiológicas de los pacientes con COVID-19 empeoraban. Se concluyó que los valores DD estaban correlacionados positivamente con la edad, la duración de la estancia, la afectación pulmonar, el fibrinógeno y el recuento de neutrófilos, pero se correlacionaron negativamente con el recuento de linfocitos. Cuando el valor umbral DD se estableció como 370 ng/ml en el análisis ROC, se calculó que este valor para cualquier afectación pulmonar tenía una especificidad del 77% y una sensibilidad del 74% en pacientes con COVID-19. Cuando el valor umbral DD era de 370 ng/ml, el área debajo de la curva ROC (Az) era 0,813 (intervalo de confianza del 95%, 0,722–0,904).¹¹

Berger y sus colaboradores determinaron la prevalencia de la elevación del dímero-D durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 y su asociación con los resultados clínicos. En este estudio se incluyeron 2377 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 confirmados por RT-PCR y 1823 (76%) tenían niveles elevados de DD (>230 ng/mL) en el momento de la internación y eran más propensos a desarrollar enfermedad crítica comparado con los pacientes con valor de DD normal. Las tasas de eventos adversos aumentaron con la magnitud de la elevación de DD. Pacientes que tenían un valor >2000 ng/mL tuvieron el mayor riesgo de enfermedad crítica (66%), evento trombotico (37,8%), lesión renal aguda

(58,3%) y muerte (47%). Los autores concluyen que los niveles elevados de DD se asociarían con un mayor riesgo de eventos tromboticos, lesión renal aguda, enfermedad crítica y muerte. El límite superior de lo normal para el ensayo DD era de 230 ng/ml. Los sujetos fueron categorizados en categorías normales (DD <230 ng/mL) y elevadas (DD ≥230 ng/mL). En comparación con aquellos con DD basal normal, los individuos con DD elevado eran más propensos a enfermarse críticamente (43,9% frente a 18,5%; P<0.001) y requirieron ventilación mecánica invasiva (29,9% frente a 13,9%, P<0,001). Los acontecimientos tromboticos (19,4% frente al 10,2%, P<0,001) y las lesiones renales agudas (42,4% frente al 19,0%, P<0,001) fueron más frecuentes en el grupo con DD elevado. Por lo tanto, un nivel elevado DD se asoció con mayor probabilidad de desarrollar enfermedad crítica (OR, 2,4 [IC del 95%, 1,9–3,1], P<0,001), eventos tromboticos (OR, 1,9 [IC del 95%, 1,4–2,6]; P<0.001) y lesión renal aguda (2,4 [IC del 95%, 1,9–3,1]; P<0.001). Entre los 2377 pacientes hospitalizados con COVID-19, 608 (25,6%) murieron, 1652 pacientes (69,5%) fueron dados de alta, y el resto (117 [4,9%]) permaneció hospitalizado¹¹.

Han et al., en una serie de 41 pacientes hospitalizados, los valores de dímero-D fueron hasta cinco veces superiores que en aquellos que no ingresaban en la unidad de cuidados intensivos.¹²

Zhou et al., mostró que hay una mayor diferencia entre los valores de dímero-D entre pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron. En este estudio se incluyeron de 191 pacientes con COVID-19. El análisis mostró que un valor de DD mayor que 1,0 mg/L en el momento de ingresar fue una de las principales variables predictoras de mortalidad. En este estudio se concluyó que el DD superior a 1 µg/ml podrían ayudar a los médicos a identificar, de forma temprana, a los pacientes con mal pronóstico.¹³

TABLA 1: Características de los estudios elegidos para evaluar el papel del DD en COVID-19.

AUTOR	TITULO	TIPO DE ESTUDIO	VARIABLES y POPULACIÓN	CONCLUSIONES
Zhang, et al	Asociación de la elevación DD con inflamación y disfunción orgánica en pacientes con COVID-19 en Wuhan, China	observacional retrospectivo	-158 pacientes infectados con COVID-19 divididos en 4 grupos en función de su nivel DD en el momento de la admisión en la UCI: -D0: <1.5µg/mL -D1: 1.5≤ <10µg/mL -D2: 10≤ <40µg/mL -D3: ≥ 40µg/mL	- Si observó que un nivel elevado de DD es común entre los pacientes con UCI en estado crítico con COVID-19. - Los niveles elevados, especialmente a 10-40 µg/mL, se asocian con una mayor mortalidad de 14 días en la UCI, con la aparición y progresión de la disfunción orgánica en pacientes en estado crítico. - La tasa de mortalidad a los 14 días fue menor en el grupo D0 que en los grupos D1, D2 y D3 (todos P<0.01), y menor en el grupo D1 que en los grupos D2 y D3 (todos P<0.05). - Individuos que presentaban dímero D>2000 ng/ml tenían el mayor riesgo de enfermedad crítica (66%), evento trombotico (37,8%), insuficiencia renal aguda lesión (58,3%) y muerte (47%).
Tang, et al.	Parámetros anormales de coagulación se asocian con un		-183 pacientes con neumonía por COVID-19 (NCP)	- En esta serie de paciente se describieron valores de DD de hasta 3,5 veces mayores entre los

	mal pronóstico en pacientes con neumonía por coronavirus	Estudio de cohorte	-85: ♀ -98: ♂ - comparación de parámetros de coagulación (DD) en pcts con NCP. -Se contrastaron los parámetros de coagulación sobre la admisión entre sobrevivientes y no sobrevivientes.	pacientes que fallecían a consecuencia de su enfermedad -El valor considerado normal para el DD fue < 0,50. -sobrevivientes 0.61 (0.35-1.29) -no sobrevivientes 2.12 (0.77-5.27) (p< .001)
Hai-Han Yu, et al.	El nivel de DD se asocia con la severidad de COVID-19	Estudio retrospectivo de cohorte y metaanálisis	1561 pacientes con COVID-19: -365 (23,4%) infección grave -1196 (76,6%) infección no grave. -Metaanálisis: 9 estudios se incluyeron, con 2574 pacientes en total. -El valor medio de DD de, 0,30 µg/ml para pacientes con enfermedad no grave y 0,89 µg/ml para pacientes graves.	- Las diferencias de valor medio de DD entre grupos fueron de 0,91 µg/ml, lo que sugiere un aumento significativo del nivel de DD en pacientes con enfermedad grave que aquellos con enfermedad no grave
Id Orcid, et al	Niveles DD en el ingreso para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con Covid-19	Estudio retrospectivo	-343 pacientes con niveles elevados de DD.	-DD sobre el ingreso superior a 2,0 µg/mL (cuatro veces más) podría predecir eficazmente la mortalidad hospitalaria en pacientes con Covid-19, lo que indica que DD podría ser un marcador temprano y útil para mejorar el manejo de los pacientes de Covid-19.
Jinpeng Li	DD como indicador pronóstico en pacientes en estado crítico hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Leishenshan, Wuhan, China	Estudio retrospectivo	-Pacientes con COVID-19: -total: 1643 -con DD elevado: 691	-En pacientes con COVID-19, el DD elevado se asoció con aumento de la gravedad y mortalidad de la enfermedad -DD puede ser un marcador para la alerta temprana de la gravedad de la enfermedad.
Mert Ozen, et al.	DD como potencial biomarcador de gravedad de enfermedad en COVID-19	Estudio de cohorte retrospectivo y observacional	-Pacientes con COVID-19: -con DD elevado: 129 -49: ♀ -71: ♂	-Niveles de DD en pacientes con COVID-19 se correlacionan con la severidad, pero se necesitan más estudios en relación al pronóstico.
Berger, et al.	Prevalencia y resultados de elevación de DD en pacientes hospitalizados con COVID-19	Estudios clínicos y poblacionales	-Pacientes con COVID-19: -total: 2377 -con DD elevado: 1823 (76%)	-El DD anormal se observó con frecuencia en el ingreso con COVID-19 y se asoció con una mayor incidencia de enfermedades críticas, eventos trombóticos, lesión renal aguda y muerte.
Huan Han, et al.	Cambios prominentes en la coagulación sanguínea de pacientes con infección por SARS-CoV-2	Caso y control	-Pacientes con COVID-19: -total: 94 -grupo control: -total:40	-La función de coagulación en pacientes con SARS-CoV-2 está significativamente alterada en comparación con las personas sanas. -Monitorear los valores de DD puede ser útil para la identificación temprana de casos graves.
Zhou, et al.	Curso clínico y factores de riesgo para la mortalidad de pacientes hospitalizados adultos con COVID-19 en Wuhan, China	Estudio retrospectivo de cohortes multicéntricos	-Pacientes con COVID-19: -total: 191	-Hay una mayor diferencia entre los valores de DD entre pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron. -DD superior a 1 µg/ml podrían ayudar a los médicos a identificar, de forma temprana, a los pacientes con mal pronóstico

DISCUSIÓN

Todos los días existe la generación de nuevo conocimiento en relación a la pandemia por SARS-CoV-2.^{1,2} También, cada vez es mayor la comprensión sobre las alteraciones de la coagulación relativamente frecuentes en pacientes con COVID-19, en especial en aquellos casos más graves.³ La infección por SARS-CoV-2 parece producir un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, ya que se reportó alteraciones de la coagulación, nivel elevado de DD en gran proporción de pacientes e incremento gradual relacionados con la progresión de la enfermedad.⁴ Todo ello podría ser explicado por la excesiva

activación de la cascada de la coagulación y de las plaquetas, con la subsecuente formación de depósitos de fibrina intraalveolares. Esto es debido a la respuesta protrombótica, que intenta prevenir el daño alveolar difuso y evitar el paso del agente infeccioso a la circulación, pero en cambio, puede resultar en la formación de microtrombos pulmonares con efectos perjudiciales en la evolución del paciente.⁸

En cuanto a la relación del curso clínico o desenlaces con la elevación del dímero-D, existen algunas publicaciones en las que el valor del mismo se relacionó con mayor gravedad de los pacientes con COVID-19.⁶ En un estudio realizado en China con pacientes hospitalizados, los valores de dímero-D

mostraron elevación hasta cinco veces mayor en los pacientes que ingresaron a terapia intensiva en comparación con los que se mantuvieron en piso de hospitalización.⁷ En otro artículo se encontraron valores de dímero-D 3.5 veces mayores en los pacientes que fallecían a consecuencia de la enfermedad.⁵ Datos de otra publicación se observó nuevamente que los pacientes más graves tenían cifras mayores de DD. Estudios que específicamente analizaron la alteración de patrones de coagulación identificaron la elevación marcada de DD como uno de los predictores de mortalidad.⁹ Se demostró que los niveles de DD al ingreso eran mayores en pacientes que necesitaban soporte de manejo crítico que aquellos pacientes que no lo requirieron.^{10,12,13}

De esta manera, ante un contexto de actual pandemia mundial, es difícil encontrar tan rápidamente un biomarcador que tenga buena sensibilidad y especificidad. Sin embargo, los niveles de DD pueden ayudar a predecir el curso de la enfermedad, su gravedad y mortalidad. También, conocer de antemano qué pacientes tienen mayor riesgo de tener un curso desfavorable pudiendo facilitar la atención prioritaria e implementar terapéuticas adecuadas e individualizadas de forma temprana.

CONCLUSIONES

Tras la revisión sistemática de la bibliografía publicada hasta el momento, podemos concluir que el nivel de DD puede ser un marcador de gravedad e incluso de mortalidad en COVID-19. Sin embargo, más estudios son necesarios porque el escenario es muy dinámico y reciente. Hay incógnitas que solamente van a ser definidas con el paso del tiempo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (WHO, 11 February 2020).
2. Arshad Ali S, Baloch M, Ahmed N, Arshad Ali A, Iqbal A. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—An emerging global health threat. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(4):644–6.
3. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;3–6.
4. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6): e438–40.
5. Id O, Report B. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. :0–3.
6. Li J, Liu Z, Wu G, Yi M, Chen Y, Li K. D-Dimer as a Prognostic Indicator in Critically Ill Patients Hospitalized With COVID-19 in Leishenshan Hospital, 2020;11 (December):1–9.
7. Zhang W, Sang L, Shi J, Zhong M, Jiang L, Song B, et al. Association of D-dimer elevation with inflammation and organ dysfunction in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective observational study. 2021; 13:1–17.
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7.
9. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020;195(April):219–25.
10. Id O, Report B. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. :0–3.
11. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. 2020;(October):2539–47.
12. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. 2020;58(7):1116–20.
13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 2020; *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–1062.