

# Dímero D y otros biomarcadores asociados con la letalidad en pacientes con COVID-19

*D-dimer and other biomarkers associated with lethality in patients with COVID-19*

D-dímero e outros biomarcadores associados à letalidade em pacientes COVID-19

**Carlos Arreaga**

[carlosarreaga86@hotmail.com](mailto:carlosarreaga86@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-3508-3400>

**Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador**

Artículo recibido el 4 de julio 2022 | Aceptado el 22 de julio 2022 | Publicado el 30 agosto 2022

## RESUMEN

La COVID-19, en principio con cuadro fisiopatológico desconocido; llevó a una alta tasa de mortalidad. Los biomarcadores se tornaron valiosos para el pronóstico; identificando la gravedad y mortalidad de la enfermedad en pacientes hospitalizados. Según la fisiopatología, pacientes en estado crítico por COVID 19 padecen de hipercoagulabilidad; determinado por exámenes complementarios de laboratorio que señalan aumento de Dímero D, disminución de recuento de plaquetas y linfocitos; dichos cambios forman parte de la génesis del fallo multiorgánico convirtiéndose en un factor de riesgo de mortalidad. La metodología utilizada fue la revisión sistemática con base en directrices PRISMA, recopilando 2107 estudios, de los cuales se seleccionaron 12, de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión. Las plataformas de búsqueda fueron PubMed, Scopus, WoS, Science direct. La revisión se basó en los conocimientos actuales de biomarcadores utilizados asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19. De los 12 estudios, se registraron 2525 pacientes positivos a SARS-CoV2. Los resultados mostraron que la edad de los pacientes osciló entre 16 a 75 años, y su mortalidad fue en promedio entre 0 a 28.2%. Esta revisión concluye que el aumento del dímero D se asocia a complicaciones graves o mortalidad en pacientes con COVID-19; por lo tanto, pueden usarse como biomarcador predictivo, además sugiere que los análisis hematológicos de laboratorio contribuyen a identificar a los pacientes infectados por COVID-19 en grupos de riesgo, fundamental en el ámbito clínico y manejo terapéutico.

**Palabras clave:** nCoV-19; Biomarcadores; Mortalidad; Valor predictivo de las pruebas; Fragmento de fibrina D

## ABSTRACT

COVID-19, initially with unknown pathophysiological picture; led to a high mortality rate. Biomarkers became valuable for prognosis; identifying the severity and mortality of the disease in hospitalized patients. According to the pathophysiology, patients in critical condition due to COVID 19 suffer from hypercoagulability; determined by complementary laboratory tests that show increased D-Dimer, decreased platelet and lymphocyte counts; these changes are part of the genesis of multiorgan failure becoming a risk factor for mortality. The methodology used was a systematic review based on PRISMA guidelines, compiling 2107 studies, of which 12 were selected according to inclusion and exclusion criteria. The search platforms were PubMed, Scopus, WoS, Science direct. The review was based on current knowledge of biomarkers used associated with mortality in patients with COVID-19. From the 12 studies, 2525 SARS-CoV2 positive patients were registered. The results showed that the age of the patients ranged from 16 to 75 years, and their mortality averaged from 0 to 28.2%. This review concludes that increased D-dimer is associated with severe complications or mortality in patients with COVID-19; therefore, it can be used as a predictive biomarker and suggests that hematological laboratory tests contribute to identify COVID-19 infected patients in risk groups, which is essential in the clinical setting and therapeutic management.

**Key words:** nCoV-19; Biomarkers; Mortality; Predictive value of tests; Fibrin D fragment

## RESUMO

A COVID-19, inicialmente com um quadro patofisiológico desconhecido, levou a uma alta taxa de mortalidade. Os biomarcadores tornaram-se valiosos para o prognóstico; identificando a gravidade da doença e a mortalidade em pacientes hospitalizados. De acordo com a fisiopatologia, pacientes em estado crítico devido à COVID 19 sofrem de hipercoagulabilidade, determinada por testes laboratoriais complementares que mostram aumento do D-dímero, diminuição da contagem de plaquetas e linfócitos; estas mudanças são parte da gênese da falência de múltiplos órgãos tornando-se um fator de risco para a mortalidade. A metodologia utilizada foi uma revisão sistemática baseada nas diretrizes do PRISMA, compilando 2107 estudos, dos quais 12 foram selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão. As plataformas de busca foram PubMed, Scopus, WoS, Science direct. A revisão foi baseada no conhecimento atual dos biomarcadores usados associados à mortalidade em pacientes com COVID-19. Dos 12 estudos, 2525 pacientes positivos para SRA-CoV2 foram registrados. Os resultados mostraram que a idade dos pacientes variou de 16 a 75 anos, e sua mortalidade foi em média entre 0 e 28,2%. Esta revisão conclui que o aumento do D-dímero D está associado a complicações graves ou mortalidade em pacientes com COVID-19; portanto, pode ser usado como um biomarcador preditivo e sugere que os testes laboratoriais hematológicos contribuem para identificar pacientes infectados pela COVID-19 em grupos de risco, o que é essencial no cenário clínico e no manejo terapêutico.

**Palavras-chave:** nCoV-19; Biomarcadores; Mortalidade; Valor preditivo dos testes; Fragmento Fibrin D; Fragmento D

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se identificó una neumonía atípica en la ciudad de Wuhan-China, quienes informaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 31 de diciembre de 2019 y la posterior declaración de la pandemia (1). La enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha afectado a millones de personas, sobrepasando

los seis millones de defunciones de casos confirmados a nivel mundial (2) La complejidad del conocido síndrome SARS-CoV-2 se centra en el curso clínico de la enfermedad que puede desarrollarse rápidamente, causando complicaciones graves, (3). Síntomas como fatiga, fiebre, tos seca, dificultad para respirar, entre otros, pueden aparecer, pero se recuperan sin necesidad de un tratamiento especial. Sin embargo, alrededor del 5-10% de los pacientes desarrollan un síndrome de dificultad respiratoria aguda potencialmente mortal Curtin et al., (4).

La gran afluencia de pacientes infectados por la COVID -19 en los hospitales, plantea la necesidad de comprender a fondo los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio asociados a una mayor letalidad expresada en porcentaje del número de muertes a causa de la infección respecto del total de casos confirmados Ahammed et al., (5). En Hispanoamérica, según la OMS, los seis países más afectados con mayor tasa de letalidad son México (10,54%), Ecuador (8,59%), Bolivia (5,85%), Perú (4,07%), Nicaragua (3,67%) y Guatemala (3,61%) Delgado-Lavado et al., (6). La rápida propagación de la enfermedad hace necesaria la clasificación inmediata de los pacientes en grupos de riesgo tras el diagnóstico, para garantizar una asignación óptima de los recursos.

La identificación de biomarcadores de laboratorio eficaces capaces de clasificar a los pacientes en función de su riesgo es esencial

para poder garantizar un tratamiento rápido Meng et al., (7). Se define biomarcador (BM) a aquella molécula en una muestra biológica medible de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico, y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento Picó et al., (8); pueden proporcionar información adicional a la que se obtiene con los datos clínicos del paciente y ayudar a la hora de tomar decisiones en los servicios de urgencias hospitalarios tal como lo menciona Jiménez (9). Los biomarcadores permiten el diagnóstico predictivo, valora el pronóstico, de la enfermedad y es una ayuda para determinar la eficacia de fármacos y sustitutos. El uso de BM proporciona valores objetivos para interpretar la progresión de la enfermedad por COVID-19 lo que permite una categorización de pacientes más definida e intervenciones tempranas según Ipanaqué et al.,(10).

La identificación de nuevos biomarcadores está estrictamente relacionada con la comprensión de los mecanismos patogénicos, así como, con los daños celulares y orgánicos. Los biomarcadores son eficaces para el cribado, gestión clínica y la prevención de complicaciones graves acorde a las investigaciones de Ponti et al., (11). La identificación de biomarcadores de laboratorio eficaces capaces de clasificar a los pacientes en función de su riesgo es imprescindible para poder garantizar un tratamiento oportuno en

pacientes con COVID-19, como es el caso del dímero D, principal biomarcador específico de la formación y degradación de los coágulos de fibrina clave para establecer la gravedad y riesgo de mortalidad de COVID-19 lo dice Moreno et al., (12). La hipercoagulabilidad se ha puesto de manifiesto en la mayoría de los pacientes críticos por la elevación del dímero D y de los Productos de Degradación de la Fibrina (PDF), la disminución del recuento de plaquetas, el aumento del tiempo de protrombina y el aumento del fibrinógeno recalca Iba et al., (13), de ellos, los pacientes con aumento del dímero D son más vulnerables a empeorar las consecuencias clínicas de la COVID-19, con complicaciones más graves, incluyendo la necesidad de apoyo en las Unidades Críticas Intensivas (UCIs) Iba et al., (13).

El tromboembolismo en pacientes con COVID-19, es una secuela fatal de la hipercoagulación y las anomalías fibrinolíticas. La embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda pueden causar insuficiencia respiratoria en pacientes graves con COVID-19 enfatiza Zanza et al., (14).

El aumento del nivel de dímero D, en todos los estudios clínicos de COVID-19, es un biomarcador ampliamente aplicado para el pronóstico y los resultados de la antitrombosis explica Zhao et al., (15). Debido que la elevación del dímero D, un producto de la degradación de la fibrina, es la ventana que permite observar y definir la gravedad de este

fallo y tomar decisiones terapéuticas, como la anticoagulación según Melo et al., (16)

El dímero D elevado es un indicador de la activación del sistema de fibrinólisis y de la eliminación de coágulos extravasculares de fibrina por la plasmina. Sin embargo, en comparación con la coagulopatía consistente, las ramificaciones clínicas de la fibrinólisis alterada no están bien estudiadas ni revisadas sistemáticamente menciona Ball et al., (17). El aumento de dímero D se ha visto relacionado, no sólo con mayor gravedad clínica (deterioro de la insuficiencia respiratoria), sino también con un aumento de la vascularización pulmonar y el desarrollo de microtrombos en su interior. Bajo este argumento se utiliza el dímero D como marcador para la detección de eventos trombóticos, que son una de las complicaciones comunes de la COVID-19, asociada a una probabilidad creciente de muerte intrahospitalaria con influencia en la letalidad según Whyte et al., (18).

Otras investigaciones destacan las concentraciones del dímero D, tomadas cerca del momento de la muerte suelen estar marcadamente elevadas en todos los pacientes Gąsecka et al., (19). Respecto a las comorbilidades, la diabetes está asociada a mayor índice de mortalidad hospitalaria por COVID-19 sin embargo, la prediabetes quizás tiene riesgo no significativo. Una puntuación de riesgo utilizando biomarcadores puede mostrar excelente rendimiento predictivo para evaluar la mortalidad hospitalaria. De hecho, dentro

de los parámetros hemostáticos estudiados, la elevación de los PDF, especialmente el dímero D, se ha identificado como un factor potencial asociado a la gravedad en COVID-19 con un alto riesgo de desnutrición especialmente en personas mayores acorde a Silva et al., (20).

Otros análisis mencionan que, en un grupo de pacientes con alteraciones de la coagulación y trastornos vasculares, se ha reportado que un porcentaje considerable pueden presentar múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica hasta tromboembolismo pulmonar y coagulación intravascular diseminada según los autores Ahmed et al., (21). Todo esto asociado a una respuesta macrofágica descontrolada, un estado de hipercoagulabilidad y activación patológica de la trombina Ahmed et al., (21).

Observaciones epidemiológicas han asociado un papel crítico del daño cardiovascular en pacientes con SARSCoV-2, siendo la cardiopatía isquémica y la hipertensión las comorbilidades preexistentes más frecuentes asociadas a la mortalidad por COVID-19 Mansueto et al., (22). La práctica clínica actual sugiere determinar la IL-6, dímero D, deshidrogenasa láctica (LDH) y transaminasas, además de las pruebas de laboratorio rutinarias, para identificar a los pacientes con riesgo de complicaciones mortales como lo recalca Ponti et al., (11).

Los marcadores sustitutos de la infección ferritina, Proteína C-Reactiva PCR correlacionados con la IL-6 son de creciente

interés para un mejor pronóstico Wu et al., (23). Más allá del dímero D, la protrombina (TP) y los PDF, no existen parámetros predictivos específicos de la enfermedad isquémica y tromboembólica grave. Por esta razón, no es fácil agrupar a los pacientes en categorías de riesgo para una terapia anticoagulante o fibrinolítica temprana adecuada Hadid et al., (24). De acuerdo con el Programa de Diagnóstico y Tratamiento de la Nueva Neumonía por Coronavirus 2019, los pacientes con COVID-19 se dividen en clasificaciones leve, moderada, grave y crítica, así lo menciona Barrios (25). Se ha informado de que algunos parámetros hematológicos, como los glóbulos blancos, la linfopenia, la PCR y algunos parámetros bioquímicos, como la LDH, creatina quinasa (CK) y la troponina, están asociados a la gravedad de la COVID-19 según Núñez et al., (26). El objetivo de la presente revisión sistemática es describir el valor pronóstico del dímero D como apoyo al diagnóstico en pacientes que sufrieron una infección por la COVID-19, con un enfoque principal en la mortalidad de estos pacientes.

## MÉTODOLÓGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de acuerdo con los métodos recomendados en las directrices PRISMA 2021, (27). Se realizó la búsqueda específica de todos los estudios centrados en la temática a ser estudiada mediante las diferentes bases

de datos como PubMed, Scopus, WoS, Science direct. La estrategia de búsqueda se llevó cabo mediante la utilización de diferentes descriptores como: (dímero D, o letalidad, o enfermedad, o biomarcadores) solo o combinado con (COVID-19 o SARS-nCoV). La búsqueda de literatura se limitó a los estudios del periodo de 2019-2022.

### **Criterios de selección de estudios y extracción de datos**

La aplicación del método deductivo directo, se revisaron estudios observacionales y guías clínicas utilizando lineamientos generales de observar y luego escoger lo que estima relevante a los efectos de la investigación propuesta. Se utilizaron las siguientes estrategias de búsqueda con la utilización de los operadores booleanos (AND, OR, NOT). Covid-19 and Dímero D; Covid-19 and D-Dimer; Covid-19 and Mortalidad; Covid-19 and Mortality; nCoV-19 or Covid-19 and adultos; nCoV-19 or Covid-19 and adults; nCoV-19 or Covid-19 not niños; nCoV-19 or Covid-19 not child; Covid-19 not trastornos de la coagulación sanguínea; Covid-19 not blood coagulation disorders.

Se incluyeron todos los estudios elegibles que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: 1) que sea estudio en humano, 2) Biomarcadores en investigaciones originales clínicas, 3) publicaciones en idioma inglés, y español, 4) poblaciones adultas y jóvenes independientemente de su sexo, edad o

estado de salud, 5) estudios de pacientes con comorbilidades asociadas que incluyan la verificación de la predicción de la letalidad de las pruebas de laboratorio informado los niveles de DD para evaluar la significancia estadística de estos biomarcadores. Se excluyeron 1) los estudios que eran revisiones o editoriales, informes de casos, comentarios, opiniones, o estudios preclínicos; 2) datos clínicos no disponibles informando por separado los niveles de DD de pacientes y su desenlace fatal; 3) estudios que describían pacientes con trastornos de coagulación, o enfermedades asociadas a gravedad y letalidad por otras causas, 4) estudios de población pediátrica, y 5) artículos duplicados.

El análisis de las variables escogidas se realiza un análisis de medias, debido que es un comparativo entre los resultados obtenidos de los estudios tomados de biomarcadores donde se puede ver las características descritas.

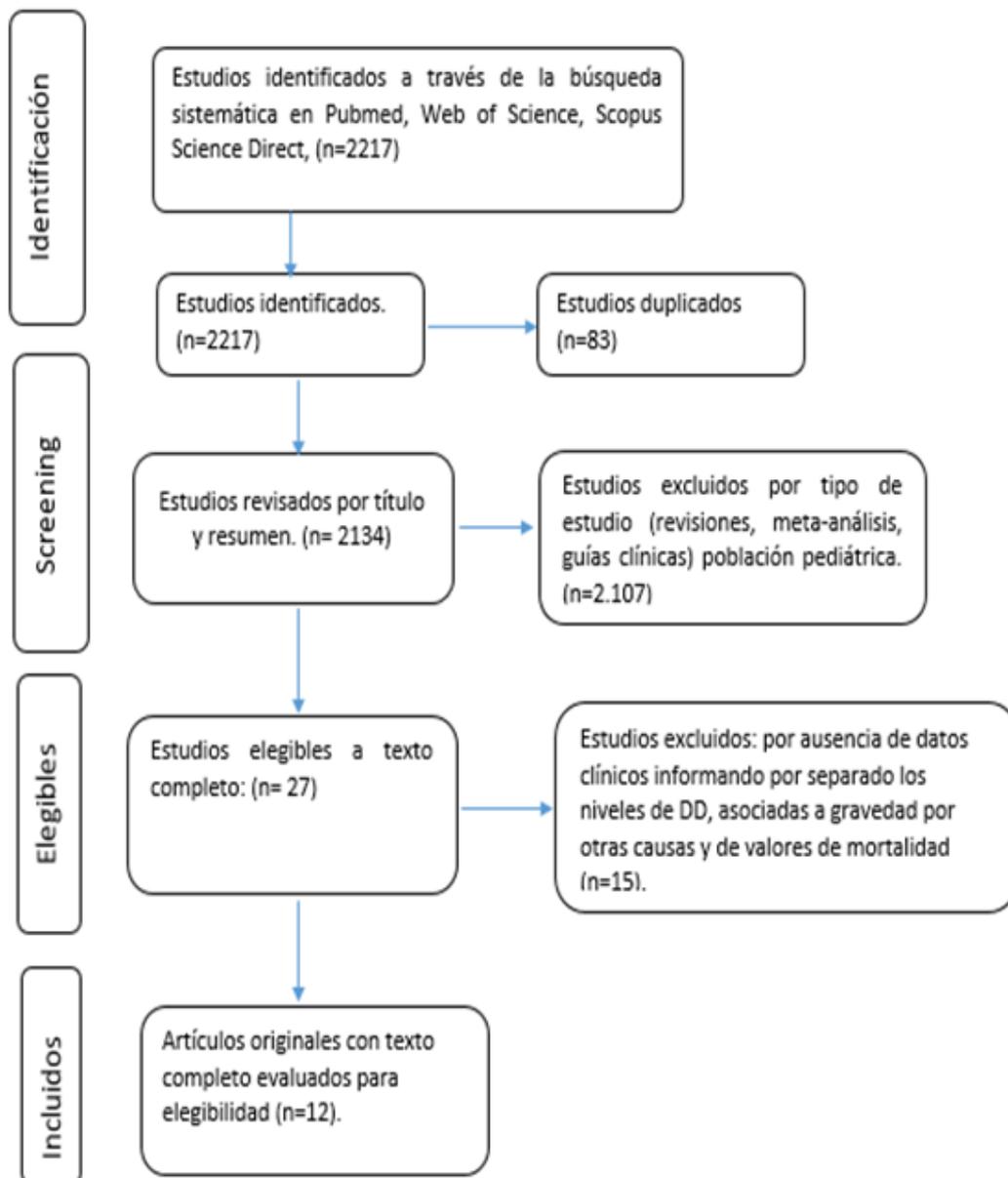
Dentro de los criterios que se tomaron en cuenta fueron los valores que se repiten en los estudios, se consideran valores normales dependiendo de la técnica de obtención del biomarcador lo que se puede ver es el incremento en todos los estudios realizados

en los diferentes países y se presenta la misma tendencia, lo que el análisis de las medias nos lleva a los resultados.

La presentación de los resultados se realizó mediante la utilización de tablas, en las cuales se describe de manera sistematizada los principales resultados de los estudios seleccionados en concordancia con las variables objeto de estudio.

En esta revisión sistemática se presentó información para responder a 4 preguntas de interés clínico en formato PICO, Paciente, Intervención, Comparación, Outcome. A continuación, los cuatro componentes clave: ¿El DD elevado se asocia a un mal pronóstico en pacientes con COVID-19?; Asociación de daño multiorgánico con las alteraciones hematológicas (DD, Neutrófilos, Plaquetas); el tratamiento profiláctico con anticoagulantes disminuye el riesgo de complicaciones y mortalidad, y disminuir las complicaciones tromboembólicas asociadas a mayor índice de mortalidad.

De acuerdo con las directrices PRISMA, se resume en la Figura 1, los estudios incluidos y seleccionados los cuales fueron un total de 12 estudios.



**Figura 1.** Diagrama de resultado de búsqueda mediante protocolo PRISMA.

## DESARROLLO Y DISCUSIÓN

En los 12 estudios, se registraron un total de 2525 pacientes con COVID-19. Los estudios fueron realizados en China (6 investigaciones), 1 en Finlandia, 1 en India, 1 en Suecia, 1 en Nepal, 1 en EEUU, y 1 en Irlanda. La edad de los pacientes osciló entre 16 a 75 años. La letalidad osciló entre

el 0 y el 27.8%. Los tipos de marcadores más estudiados fueron el dímero D, conteo (Cnt) de plaquetas, de linfocitos y de neutrófilos. Entre las comorbilidades más comunes identificadas fueron Hipertensión, diabetes, enfermedades respiratorias, cerebrovasculares, cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Características de los estudios seleccionados.

Referencia	Región	Tipo de biomarcador	Comorbilidad	Valor de ac. UCI	Valor de Corte DD y otros biomarcadores.	Letalidad (%)
Lehmann et al., ((28)) 0,26-27 mg/ml	Finlandia	• dímero D	• Complicaciones tromboembólicas	DD: 0.61 ± 2.39	>1.5µg/ml	0
Wang et al., (29) 0-500 mg/L	China	• dímero D • Cnt de neutrófilos • Cnt de linfocitos • Cnt de plaquetas	• Hipertensión • Diabetes • Enfermedad cardiovascular • Enfermedad cerebrovascular	D 191 - 1324 N 2,6 – 7.9 L 0,5 – 0.9 - P119 - 202	D>414	4.3
Yang et al., (30) <0.55 mg/L	China	• Cnt de neutrófilos, • Cnt de linfocitos • Cnt de plaquetas • dímero D	• Enfermedades respiratorias • Enfermedad cerebrovascular • Enfermedades endócrinas • Enfermedades respiratorias	N7,56 ± 0.94 L 0,85 ±0,21 Pl107 ±12,73 D >0,57	D >0,57	0
Zhou et al., (31) <1ug/mL	China	• Cnt de plaquetas • dímero D	• Hipertensión • Diabetes • Enfermedades coronarias del corazón (ECC) • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)	Pl: 107 - 229 D>1.5 – 21.1 ug/mL	>0.8g/mL	28.2
Soni et al., (32) 0-5 ug/mL	India	• dímero D	Hipertensión Diabetes ECC Hipotiroidismo COPD	DD: 0.94 – 6.34 ug/mL	>2.01	15.52
Liu et al., (33) 0-6 (0.3–0.9) (mg/l)	China	• Cnt de plaquetas • Cnt de neutrófilos • Cnt de linfocitos • dímero D	Hipertensión Diabetes Adenoma hipofisario Tiroides	P 186 ± 68.1 N 3.6 – 4.8 L 0.6 – 0. D0.7 – 1.5	0.9mg/L	7.5
Logothetis et al., (34) 0.05ug/mL	EEUU	• dímero D	Enfermedades respiratorias	DD: 0.5 – 20 ug/mL	2,0 ug/mL	9.4
Townsend et al., (35) 0–500 (ng/ml)	Irlanda	• Dímero D • Plaquetas	Hipertensión Diabetes Asma Hiperlipidemia Enfermedad del corazón	DD: 607 – 1038 218 - 282	744	0

Referencia	Región	Tipo de biomarcador	Comorbilidad	Valor de ac. UCI	Valor de Corte DD y otros biomarcadores.	Letalidad (%)
Poudel et al., (36) Ug/ml	Nepal	• dímero D	• Hipertensión • Diabetes • COPD • Hipotiroidismo	DD:1,067- Pl:3,208	1,5 ug/ml	18,7
Sjöström et al., (37) <0.5	Suecia	• dímero D, • Cnt de plaquetas	• Hipertensión • Diabetes • Enfermedad del corazón • COPD	DD1.69 – 4.1 P N/A	1.5 mg/L	19
Wool y Miller., (38) Ug/mL	China	• Cnt de plaquetas • dímero D	• Hipertensión • Diabetes	PL100-150X 10 9 /L DD1.48 – 6.82ug/mL	>1ug/mL	4.24
Yao et al., (39) 0-0.50mg/L	China	• dímero D • Cnt de linfocitos • Plaquetas	• Hipertensión • Diabetes	DD0.91 – 5.06 L 1,03 ± 0.60 PL232.9 ± 92.6	1.69 mg/L	9.2

DD: dímero D, N: neutrófilos, L: linfocitos, Pl: plaquetas.  
Análisis de los estudios seleccionados

El estudio de Lehmann et al., (28) confirma que el nivel de dímero D puede ser un predictor importante de eventos tromboembólicos en pacientes con COVID-19 pudiendo tener un impacto con respecto al enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes que se recuperaron. Se evidencia en el estudio de Wang et al., (29) que, en pacientes no sobrevivientes, el recuento de neutrófilos y el dímero D aumentan; mientras que el recuento (Cnt) de linfocitos disminuyen hasta producir la muerte. Este recuento de neutrófilos puede estar relacionada con la invasión de citoquinas inducida por el virus, y la activación de la coagulación podría estar relacionada con la respuesta inflamatoria, en donde una lesión renal aguda podría haber estado relacionada

con los efectos directos del virus, hipoxia y el shock provocando la muerte Yang et al., (30).

En el estudio de Zhou et al., (31) se evidencia que de 191 pacientes hospitalizados en 137 pacientes no hubo muertes y 54 fallecieron en el hospital, 91 pacientes tenían comorbilidades como hipertensión diabetes y enfermedad coronaria entre las más frecuentes, se manejaron niveles elevados de dímero D. La coagulopatía es una complicación importante en pacientes con COVID-19 y está estrechamente relacionada con el desenlace clínico siendo el dímero D confiable y conveniente para predecir la mortalidad., Soni et al. (32). Los casos graves mostraron disminuciones significativas de recuentos de linfocitos y plaquetas, mientras que los

niveles de dímero D, y otros como neutrófilos, son características más preocupantes de esta enfermedad, siendo la coagulopatía que desarrollan una de las manifestaciones clínicas de peor pronóstico según los estudios de Liu et al., (33) y López y Mazzucco (40).

En la investigación de Logothetis et al.,(41) se evaluó que todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 y evidencia radiográfica de EP tenían niveles de dímero D en plasma 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$  o más. Si se utiliza el dímero D para excluir pacientes con EP, los valores aumentados que encontramos en el 92,3% de los pacientes sugieren que este ensayo sería menos útil que en las poblaciones en las que se validó originalmente, entre las cuales una minoría de pacientes tenía dímero D aumentado. Por otro lado, en la investigación de Townsend et al. (35) los dímeros D elevados convalecientes fueron más comunes en pacientes con COVID-19 que requirieron ingreso hospitalario y en pacientes mayores a 50 años.

Por su parte, los autores del trabajo Poudel et al.,(36) encontraron que el valor de dímero D medio al ingreso entre los pacientes supervivientes fue de 1,067  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\pm 1,705$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), mientras que entre los pacientes fallecidos fue mayor llegando a un promedio de 3,208  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $\pm 2,613$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). Los autores recalcan que el valor del dímero D al ingreso del paciente, es un biomarcador preciso para predecir su mortalidad con COVID-19, siendo 1,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  el valor de corte óptimo del dímero D, los parámetros anormales se asocian con un mal pronóstico siendo de utilidad en el progreso

del paciente. Específicamente, el dímero D y PDF marcadamente elevados son comunes en pacientes que no sobrevivieron a COVID-19.

En relación al tema de recuentos de plaquetas se evidenció en el estudio de Sjöström et al., (37) que los niveles altos de dímero D y los recuentos bajos de plaquetas están asociados con un mal pronóstico en la enfermedad por coronavirus 2019. En su estudio encontraron que los niveles elevados de dímero D durante la primera semana de hospitalización se asociaron significativamente con la muerte y la trombosis. Además, se determinó que el recuento de plaquetas tiene una relación inversa con aumento de mortalidad y riesgo trombótico. Los autores señalan que los niveles medios diarios de dímero D disminuyen a la vez que los recuentos de plaquetas aumentan, lo que coincidió con un aumento de la anticoagulación y disminución de la carga trombótica y la mortalidad.

Los resultados encontrados por Wool et al., (38) ponen de manifiesto que la infección por COVID-19 produce una elevación importante de PDF y dímero D, esto obedece a una hipercoagulabilidad sistémica y eventos tromboembólicos venosos frecuentes. Los autores determinaron que los pacientes con COVID-19 a menudo tienen trombocitopenia leve y parecen tener un mayor consumo de plaquetas, junto con un aumento correspondiente en la producción de plaquetas. La CID, y los episodios hemorrágicos graves son poco comunes en los pacientes con COVID-19. En la investigación de Yumeng et al., (38) se evaluó que el dímero D  $> 2.0$   $\text{mg}/\text{L}$  al ingreso

fue la única variable asociada con mayores probabilidades de mortalidad y el aumento significativo de los niveles se correlacionan con la enfermedad y gravedad por lo que son un marcador pronóstico fiable de mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados por COVID-19.

## Discusión

La pandemia del coronavirus ha causado 6.328.997 muertes alrededor del mundo hasta junio 2022 JHON HOPKINS(2). En donde las causas más comunes a nivel fisiológico se encuentran asociadas a trastornos de coagulación y a nivel plaquetario. Hu et al., (42), Eljilany et al., (43) y Hou et al., (44) indican que los trastornos de la coagulación son comunes en pacientes críticos con COVID-19, en donde la denominada trombosis microvascular sistémica puede ocurrir en la mayoría de las muertes. Estos resultados concuerdan con los encontrados por Gallo et al.,(45) en donde sugiere un mayor riesgo de tromboembolismo, así como de sangrado y, en los casos más graves, de coagulación intravascular diseminada (CID).

El dímero D es el principal producto de la degradación de la fibrina, por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos. Ensayos con dímero D, se utilizan habitualmente como parte de un algoritmo de diagnóstico para excluir el diagnóstico de trombosis según Thachil et al., (46). Sin embargo, cualquier proceso patológico o no patológico que aumente la producción o descomposición de fibrina, también aumenta los niveles plasmáticos de dímero D como

lo menciona Jiang et al., (47). Los ejemplos incluyen trombosis venosa profunda/embolia pulmonar, trombosis arterial, coagulación intravascular diseminada y afecciones tales como embarazo, inflamación, cáncer, enfermedades hepáticas crónicas, estado postraumático y quirúrgico, y vasculitis Jiang et al., (47).

En la presente revisión, acorde al trabajo de Görlinger et al., (48) pacientes fallecidos presentaron valores de dímero D de  $\geq 2,0$   $\mu\text{g/ml}$ , donde siete de ellos no presentaron síntomas de gravedad al ingreso. Por lo tanto, en el caso de los pacientes que tienen los dímero D notablemente elevados (punto de corte: 2,0  $\mu\text{g/ml}$ ) al ingreso en el hospital debe considerarse incluso en ausencia de otros síntomas de gravedad. De manera similar se encontró en el estudio de Mareev et al., (49) en el momento del ingreso, se reportaron valores superior a 2,0  $\mu\text{g/mL}$  donde los autores enfatizan que el dímero D podría predecir eficazmente la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID -19. Estudios de López et al., (40) Yang et al., (50) y Liu et al., (51) han mostraron que los niveles de dímero D estaban relacionados con la gravedad de la neumonía adquirida y los resultados clínicos. Sin embargo, el dímero D no se ha utilizado como biomarcador de neumonía viral. Aunque se han observado niveles elevados de dímero D en artículos que describen las características clínicas de COVID-19, no se ha investigado si los niveles de dímero D son un marcador para evaluar la gravedad de la enfermedad o no, Vidali et al., (52).

Por otro lado, las plaquetas secretan más de 300 sustancias activas a partir de gránulos intracelulares, que juegan un papel importante tanto en la inflamación como en la formación de trombos. La desregulación inmuntrombótica conduce a una trombosis e inflamación excesivas que impiden la mejora mutua de ambos procesos, lo que representa una fase fisiológica temprana en el desarrollo de la CID como lo reporta Iba et al., (13). La CID es común en pacientes con insuficiencia respiratoria grave secundaria a la infección por SARS-CoV-2. En un artículo publicado por McGonagle et al., (53) se ha sugerido una asociación entre la neumonía por COVID-19 y la CID, y el desarrollo de neumonía posterior se considera un fuerte predictor de mortalidad. La CID resulta de la activación y estimulación del sistema de coagulación, lo que conduce a una microangiopatía trombótica debida al depósito de fibrina microvascular y fibrinólisis secundaria como lo reporta McGonagle et al., (53). En el caso de la COVID-19, la sobreactivación del sistema inmunitario innato provoca una tormenta de citocinas, que impacta en la asociación entre el COVID-19 y la CID. Se ha reportado que los pacientes con COVID-19 tienen concentraciones de antitrombina más bajas en comparación con la población general, en contraste con niveles más altos de dímero D y fibrinógeno. La gravedad de la enfermedad está relacionada con un aumento en el nivel de dímero D, menciona Panigada et al., (54).

Los niveles de dímero D y el recuento de plaquetas son marcadores clave del trombo inflamación y la gravedad de la COVID-19.

En el estudio se encontraron que cuando el recuento medio diario de plaquetas aumenta, los niveles de dímero D disminuyen, así como la carga trombótica y las muertes según Ibañez et al., (55). Esto se corrobora con lo encontrado en los trabajos de Grobler et al.,(56) y Hu et al., (42).

Otros estudios señalaron que, si el nivel de dímero D de un paciente cae desde un punto de partida más alto, el riesgo aumentado puede permanecer. Esto destaca que los primeros niveles de dímero D se evalúan mucho mejor con respecto a los siguientes niveles para estimar verdaderamente el riesgo de muerte y trombosis Nopp et al., (57).

Estudios previos se contrastan con los de la presente revisión, dado que señalan que el primer recuento de plaquetas no es un buen biomarcador de riesgo de muerte y trombosis, ya que no se encuentran una asociación con la trombocitopenia, según lo explica Koyama et al., (58). El estudio señala que un aumento rápido de más de  $35 \times 10^9$  /L de plaquetas por día demostró una sólida asociación con una gran reducción del riesgo tanto de trombosis como de muerte. En general, la dinámica de los niveles de dímero D y los recuentos de plaquetas no se han evaluado previamente en profundidad en este contexto la presente revisión enfatiza usar al dímero D y plaquetas como marcadores dinámicos en casos graves de COVID-19 y no solo centrarse en los primeros niveles. Los niveles de dímero D aumentaron significativamente y positivamente con el aumento de la gravedad de COVID-19 como determinada por estadificación clínica.

Una limitación importante del estudio es el sesgo de selección por su naturaleza retrospectiva. Se incluyeron pacientes hospitalizados y con datos completos de laboratorio específicamente DD con rangos de referencia y sus unidades de medida.

## CONCLUSIONES

Desde el inicio de la pandemia, ha sido necesario estudiar el screening ideal de los biomarcadores hematológicos, bioquímicos, inflamatorios e inmunológicos, en pacientes con y sin formas graves o letales de COVID-19. Tras el diagnóstico de COVID-19, se deben identificar categorías de riesgo para asegurar una óptima asignación de recursos, mejorar el manejo clínico y prevenir complicaciones graves.

Los parámetros de biomarcadores hematológicos como (recuento de linfocitos, recuento de neutrófilos, conteo de plaquetas), y especialmente parámetros bioquímicos (dímeros D), se asocian con pronóstico grave en pacientes con COVID-19 y, por lo tanto, pueden usarse como biomarcadores predictivos, según el análisis de estudios publicados.

Con base en los estudios revisados, los análisis de laboratorio basados en criterios hematológicos, inflamatorios, bioquímicos e inmunológicos ayudan a clasificar a los pacientes infectados por COVID-19 en grupos de riesgo, lo que es fundamental en el ámbito clínico y manejo terapéutico. La letalidad de la COVID-19 acorde a los estudios analizados va entre 0 a 27.4% siendo el dímero D y el

conteo plaquetario, los biomarcadores que pronostican gravedad oportunamente de la enfermedad.

Finalmente, esta es una revisión de la literatura científica actual que no incluye medidas estadísticas de resultados, por lo tanto, no es generalizable ni aplicables a toda la población. Debido a que la COVID-19 es una enfermedad nueva, varios ensayos clínicos y estudios aún están en curso o en proceso de publicación.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Hazrum F, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS Argentina - La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2020 [citado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://n9.cl/bhdlo>
2. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Moneriz C, Castro-Salguedo C, Moneriz C, Castro-Salguedo C. Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID-19. Revista chilena de infectología. junio de 2020;37(3):205-15.
4. Curtin N, Bányai K, Thaventhiran J, Le Quesne J, Helyes Z, Bai P. Repositioning PARP inhibitors for SARS-CoV-2 infection(COVID-19); a new multi-pronged therapy for acute respiratory distress syndrome? British Journal of Pharmacology. 2020;177(16):3635-45.
5. Ahammed T, Anjum A, Rahman MM, Haider N, Kock R, Uddin MJ. Estimation of novel coronavirus (COVID-19) reproduction number and case fatality rate: A systematic review

- and meta-analysis. *Health Science Reports*. 2021;4(2):e274.
6. Delgado-Lavado NK, Chigne-Castro YS, Espinoza- Cueva FE, Correa-Verde CE, Vergara-de la Rosa EY, Delgado-Lavado NK, et al. ¿Es el dímero D un marcador confiable de la letalidad durante la COVID-19 en Hispanoamérica? *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. octubre de 2020;13(4):467-8.
  7. Meng Z, Guo S, Zhou Y, Li M, Wang M, Ying B. Applications of laboratory findings in the prevention, diagnosis, treatment, and monitoring of COVID-19. *Sig Transduct Target Ther*. 25 de agosto de 2021;6(1):1-26.
  8. Picó C, Serra F, Rodríguez AM, Keijer J, Palou A. Biomarkers of Nutrition and Health: New Tools for New Approaches. *Nutrients*. mayo de 2019;11(5):1092.
  9. Jiménez AJ. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden sernos útiles? *Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*. 2012;24(5):343-5.
  10. Ipanaqué C, Hilario K, Huamán L, Jiménez Y, Julián-Guevara K, Isla F, et al. Biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19. *Revista CIENCIA Y TECNOLOGÍA [Internet]*. 9 de marzo de 2021 [citado 1 de junio de 2022];16(1). Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/PGM/article/view/3333>
  11. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 17 de agosto de 2020;57(6):389-99.
  12. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Medicina Intensiva*. 1 de enero de 2021;45(1):42-55.
  13. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 26 de mayo de 2020;10.1097/CCM.0000000000004458.
  14. Zanza C, Racca F, Longhitano Y, Piccioni A, Franceschi F, Artico M, et al. Risk Management and Treatment of Coagulation Disorders Related to COVID-19 Infection. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. enero de 2021;18(3):1268.
  15. Zhao R, Su Z, Komissarov AA, Liu SL, Yi G, Idell S, et al. Associations of D-Dimer on Admission and Clinical Features of COVID-19 Patients: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Frontiers in Immunology [Internet]*. 2021 [citado 25 de abril de 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.691249>
  16. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, Pinto ACPN, Santos RRP, Rocha AP, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 29 de junio de 2021;16(6):e0253894.
  17. Ball RL, Keyloun JW, Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Palmieri TL, Johnson LS, et al. Burn-Induced Coagulopathies: a Comprehensive Review. *Shock*. 25 de noviembre de 2019;54(2):154-67.
  18. Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1548-55.
  19. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1 de abril de 2021;35(2):215-29.
  20. Silva DFO, Lima SCVC, Sena-Evangelista KCM, Marchioni DM, Cobucci RN, Andrade FB de. Nutritional Risk Screening Tools for Older

Adults with COVID-19: A Systematic Review. *Nutrients*. octubre de 2020;12(10):2956.

**21.** Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 1 de septiembre de 2020;39(9):2529-43.

**22.** Mansueto G, Niola M, Napoli C. Can COVID 2019 induce a specific cardiovascular damage or it exacerbates pre-existing cardiovascular diseases? *Pathology - Research and Practice*. 1 de septiembre de 2020;216(9):153086.

**23.** Wu P, Liang W, Chen X, Chen L, Yang X, Yan Z, et al. Pretransplant C-reactive protein as a prognostic marker in allogeneic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 22 de febrero de 2019;98(8):e14474.

**24.** Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Reviews*. 1 de mayo de 2021;47:100761.

**25.** Barrios JAM. COVID-19 y la atención de las y los niños en el consultorio de medicina general. *Revista CONAMED*. 2020;25(Extra 1):31-40.

**26.** Núñez I, Priego-Ranero AA, García-González HB, Jiménez-Franco B, Bonilla-Hernández R, Domínguez-Cherit G, et al. Common hematological values predict unfavorable outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Clinical Immunology*. 1 de abril de 2021;225:108682.

**27.** Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas - ScienceDirect [Internet]. [citado 26 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748>

**28.** Lehmann A, Prosch H, Zehetmayer S, Gysan MR, Bernitzky D, Vonbank K, et al. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19. *PLoS One*. 28 de octubre de 2021;16(10):e0258351.

**29.** 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*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.

**30.** Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Journal of Infection*. 1 de abril de 2020;80(4):388-93.

**31.** 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. *The Lancet*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62.

**32.** 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):2245-9.

**33.** Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 1 de mayo de 2020;55:102763.

**34.** Logothetis CN, Weppelmann TA, Jordan A, Hanna C, Zhang S, Charkowick S, et al. D-Dimer Testing for the Exclusion of Pulmonary Embolism Among Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 1 de octubre de 2021;4(10):e2128802.

**35.** Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost*. abril de 2021;19(4):1064-70.

**36.** 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*. 26 de agosto de 2021;16(8):e0256744.

**37.** Sjöström A, Wersäll JD, Warnqvist A, Farm M, Magnusson M, Oldner A, et al. Platelet Count

Rose While D-Dimer Levels Dropped as Deaths and Thrombosis Declined-An Observational Study on Anticoagulation Shift in COVID-19. *Thromb Haemost.* 2021;1610-21.

**38.** Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *PAT.* 2021;88(1):15-27.

**39.** Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J intensive care.* diciembre de 2020;8(1):49.

**40.** López LE, Mazzucco MD. Alteraciones de parámetros de laboratorio en pacientes con SARS-CoV-2. *Acta bioquímica clínica latinoamericana.* septiembre de 2020;54(3):293-307.

**41.** Logothetis CN, Weppelmann TA, Jordan A, Hanna C, Zhang S, Charkowick S, et al. D-Dimer Testing for the Exclusion of Pulmonary Embolism Among Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 8 de octubre de 2021;4(10):e2128802.

**42.** Hu W, Wang Y, Li J, Huang J, Pu Y, Jiang Y, et al. The Predictive Value of d-Dimer Test for Venous Thromboembolism During Puerperium: A Prospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1 de enero de 2020;26:1076029620901786.

**43.** Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag.* 13 de noviembre de 2020;16:455-62.

**44.** Hou C, Jiang F, Ma H, Zhu Q, Wang Z, Zhao B, et al. Prognostic role of preoperative platelet, fibrinogen, and D-dimer levels in patients with non-small cell lung cancer: A multicenter prospective study. *Thoracic Cancer.* 2019;10(2):304-11.

**45.** Gallo JDM, Figueroa MKM, Frías CAG, Pinzón PAP, Rodríguez DPN, Bustos VJO. Coagulación intravascular diseminada. *Revista Médicas UIS.* 2020;33(2):75-84.

**46.** Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-Dimer Testing: Laboratory Aspects and Current Issues. En: Favaloro EJ, Lippi G, editores. *Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer; 2017 [citado 20 de mayo de 2022]. p. 91-104. (Methods in Molecular Biology). Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_7)

**47.** Jiang RM, Pourzanjani AA, Cohen MJ, Petzold L. Associations of longitudinal D-Dimer and Factor II on early trauma survival risk. *BMC Bioinformatics.* 13 de marzo de 2021;22(1):122.

**48.** Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. COVID-19 associated coagulopathy and inflammatory response: what do we know already and what are the knowledge gaps? *Anesth Analg.* 28 de julio de 2020;10.1213/ANE.0000000000005147.

**49.** Mareev VY, Orlova YA, Pavlikova EP, Matskeplishvili ST, Krasnova TN, Malahov PS, et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya.* junio de 2020;60(6):15-29.

**50.** Yang X, Lu T, Qu Z, Zhang Y, Liu P, Ma Y. Plasma D-dimer level is associated with clinical outcomes in patients with atrial fibrillation related acute ischemic stroke after pneumonia. *BMC Neurology.* 27 de marzo de 2021;21(1):137.

**51.** Liu J, Zhang S, Wu Z, Shang Y, Dong X, Li G, et al. Clinical outcomes of COVID-19 in Wuhan, China: a large cohort study. *Annals of Intensive Care.* 31 de julio de 2020;10(1):99.

**52.** Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi MLE, Pancani S, Semeraro V, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Research* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 20 de mayo de 2022];6(2). Disponible en: <https://openres.ersjournals.com/content/6/2/00260-2020>

**53.** McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*. 1 de junio de 2020;19(6):102537.

**54.** Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1738-42.

**55.** Ibañez C, Perdomo J, Calvo A, Ferrando C, Reverter JC, Tassies D, et al. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? *J Thromb Thrombolysis*. 1 de febrero de 2021;51(2):308-12.

**56.** Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*. enero de 2020;21(14):5168.

**57.** Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020;4(7):1178-91.

**58.** Koyama K, Katayama S, Muronoi T, Tonai K, Goto Y, Koinuma T, et al. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. *PLOS ONE*. 30 de enero de 2018;13(1):e0192064.

**Conflicto de Intereses.** El autor declara que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente artículo científico.

**Financiamiento.** El autor declara que sí recibió financiamiento.

#### ACERCA DEL AUTOR

**Carlos Arreaga.** Bachiller Químico biólogo-Colegio Aguirre Abad, Tecnólogo médico, Universidad de Guayaquil. Licenciado en laboratorio clínico, Universidad de Guayaquil. Instituciones donde laboro, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Dispensario IESS La Libertad, hospital Guayaquil; Centro de Salud IESS Cuenca, Ecuador.