



MANLAB[®]
Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Importancia de los niveles de Dímero D en Covid-19

>>> En la infección por Covid-19 se observa una elevación pronunciada de los valores de DD. Recientemente, se propuso establecer una serie de estadios clínicos en relación con las anomalías observadas en coagulación. En la siguiente revisión presentada por laboratorios MANLAB se aborda la importancia de los niveles de Dímero D en Covid-19.

>>> AUTORES

Leonardo Bello, Astrid Kahl, Ricardo Forastiero

Área Hemostasia ManLab
Buenos Aires, Argentina

>>> La infección por el nuevo coronavirus a fines del año 2019 (Covid-19) rápidamente se convirtió en pandemia y produjo un gran desafío tanto en el manejo clínico del número creciente de infectados como en el conocimiento de la patogenia de la infección. Se caracteriza por un síndrome respiratorio agudo severo que se conoce con la sigla SARS-CoV2. Tiene un periodo de incubación de 2-14 días y la mayor carga viral se ha detectado en el día 10. El Covid-19 se une al receptor ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina) a través de algunas de las glicoproteínas presentes en el exte-

rior del virus y de esa manera logra la internalización en una amplia variedad de células (1-3).

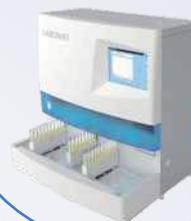
Aspectos generales de la asociación coagulación/Covid-19

Desde los primeros estudios en China se han reportado anomalías en el sistema de hemostasia asociadas a la falla respiratoria y posterior muerte (3). En pacientes con infección en etapa severa se han encontrado además fenómenos tromboembólicos asociados a la coagulopatía por Covid-19. Los cambios observados se asemejan a lo detectado en otras infecciones y se conocen como coagulación intravascular diseminada (CID) o microangiopatía trombótica (TMA). Sin embargo, en esta infección los cambios hemostáticos son diferentes a lo reportado clásicamente en CID o TMA (4,5).

HEMATOLOGÍA



ORINAS



QUÍMICA CLÍNICA



Convertimos tecnología en confianza

BIOMARCADORES DE URGENCIA



INMUNOENSAYOS



NEFELOMETRÍA



MEDIO INTERNO



COAGULACIÓN



Hubo varias teorías al respecto, pero el consenso general es que la coagulopatía es debida a los cambios inducidos por la intensa inflamación y la injuria endotelial. Como resultado de la injuria se liberan grandes cantidades de factor von Willebrand y activadores de fibrinolisis desde el endotelio.

En la Tabla 1 se resumen los principales cambios hemostáticos en pacientes que sobreviven o no a la infección por Covid-19. Se observa una frecuencia de trombocitopenia leve mucho mayor en los no sobrevivientes al igual que un descenso en el porcentaje del tiempo de protrombina (TP). Un hallazgo muy frecuente y significativo es el incremento exagerado de fibrinógeno en plasma tanto en los que sobreviven como en los que no. Esto es un marcador de la excesiva inflamación observada en Covid-19 y un reactante de fase aguda mediada por los niveles muy elevados de interleuquina 6 (IL-6). En pacientes que terminan en muerte se ha observado en un pequeño porcentaje una disminución de fibrinógeno en los días previas al desenlace fatal.

>> Tabla 1. Principales anomalías de coagulación en infección por Covid-19

	Sobrevivientes	No sobrevivientes
Plaquetas <150x10 ⁹ L	30-70%	45-80%
Plaquetas <100x10 ⁹ L	0-1%	3-5%
TP 50-70%	0-5%	15-25%
Fibrinógeno <1.0 g/L	0%	5-10%
Fibrinógeno >4.0 g/L	80-100%	80-100%
DD >1mg/L	15-25%	80-90%
DD >3mg/L	1-5%	50-70%
Antitrombina <80%	0%	0-2%

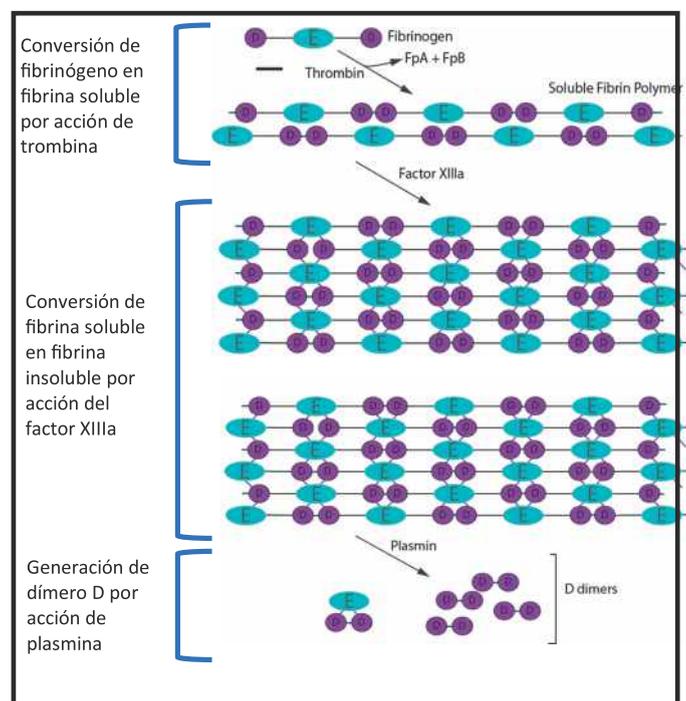
Quizás el marcador más significativo es la elevación del dímero D (DD). Cerca del 50% de pacientes con Covid-19 tienen altos valores de DD. Mas aun, los niveles extremadamente altos se asocian con la necesidad del uso de respiradores y

de muerte (6).

Formación fisiológica de DD

En la Figura 1 se muestra un esquema básico de la generación fisiológica de DD en sangre. Como resultado de la activación de coagulación se genera trombina que actúa sobre las moléculas de fibrinógeno (dominios D-E-D) circulante liberando secuencialmente los fibrinopéptidos A y B formando monómeros de fibrina soluble. En presencia de factor XIII activado (también activado por trombina) esos monómeros de fibrina soluble se interconectan por la acción catalítica del factor XIIIa y generan fibrina insoluble (malla de fibrina). Simultáneamente con la activación de coagulación se produce más lentamente la activación del sistema de fibrinolisis y a partir del plasminógeno se genera plasmina que degrada proteolíticamente la fibrina en productos como DD y otros productos de degradación de la fibrina (PDF).

>> Figura 1. Generación fisiológica de dímero D en hemostasia

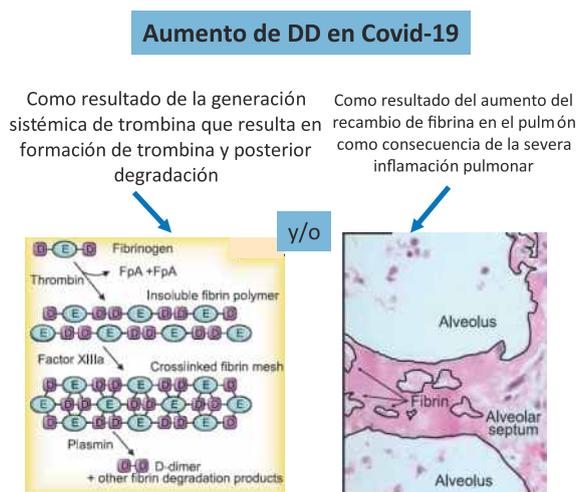


Vías de formación de DD en Covid-19

En el contexto de la infección por Covid-19 la elevación tan pronunciada de los valores de DD se piensa que resulta de la interconexión entre inflamación y coagulación (Figura 2) (4). Como mencionamos recién el DD puede resultar de la

previa generación de trombina y formación de fibrina que termina en la activación de fibrinolisis y generación de varios productos de degradación de la fibrina (entre ellos DD). Hay evidencia que favorece esta vía de formación de DD como la coagulopatía que se observa con leve disminución del recuento plaquetario y la prolongación del tiempo de protrombina. Sin embargo, el score clínico de CID no muestra un fenómeno de CID a pesar de los niveles muy altos de DD. El Covid-19 tiene capacidad de activar monocitos y como resultado se liberan grandes cantidades de citoquinas que estimulan los neutrófilos, linfocitos, plaquetas y células endoteliales. Estas células activadas expresan en superficie factor tisular y fosfatidilserina iniciando la activación del sistema de coagulación.

>> **Figura 2.** Causas del incremento muy elevado del DD en la infección Covid-19



A favor:
hay coagulopatía que sugiere generación de trombina

En contra:
el incremento de DD es desproporcionado a lo que se ve en los otros marcadores

A favor:
el depósito de fibrina es típico del SARS y de la activación de macrófagos

En contra:
existe cierto grado leve de coagulopatía sistémica

La otra vía de generación de DD se relaciona a la tormenta de citoquinas generada por el Covid-19 como resultado de la intensa reacción inflamatoria a nivel pulmonar (Figura 2). Esto deriva en una incontrolable activación de macrófagos, linfocitos y neutrófilos. El daño endotelial es muy intenso y es responsable de la trombosis microvascular en los pulmones. El organismo reacciona en forma defensiva a la formación de trombos a través de una extrema acción fibrinolítica. El tejido pulmonar tiene una gran capacidad fibrinolítica (a través del activador tisular del plasminógeno). De tal manera que se genera DD en niveles extremos que son liberados y detectados en circulación sanguínea. Habiendo pasado unos meses desde el comienzo de esta pandemia, hay consenso que la trombosis pulmonar asociada a la coagulopatía en esta infección viral se considera un fenómeno de inmutrombosis (trombosis secundaria a inflamación). La CID clásica no es típica en Covid-19 y solamente se observa en etapas terminales con fallo multiorgánico (7).

Desde los primeros reportes fue evidente la clara alteración de ciertos parámetros de

DIAGNOS MED S.R.L.

EUROIMMUN

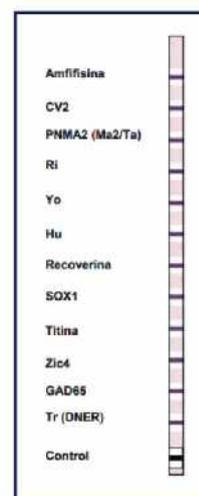
Kit Euroimmun para Síndromes Neurológicos Paraneoplásicos (SNP)

Presentación 16 tiras recubiertas con antígenos Clase IgG
Producto registrado ante ANMAT

Ralizamos pedidos mensuales.

Para mayor información comunicarse al:
info@diagnosmed.com - promocion2@diagnosmed.com
O bien al (011)4552-2929 Líneas rotativas

www.diagnosmed.com

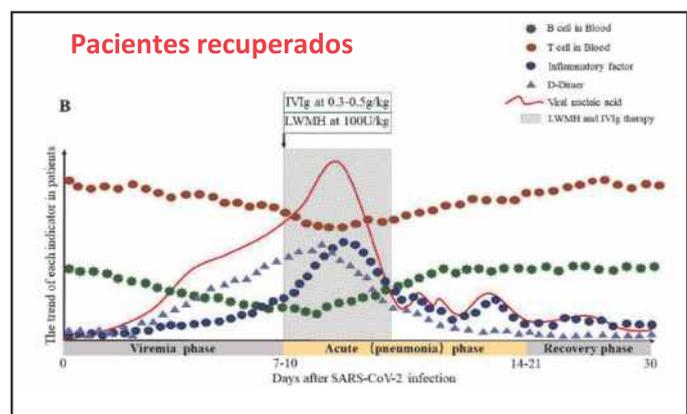
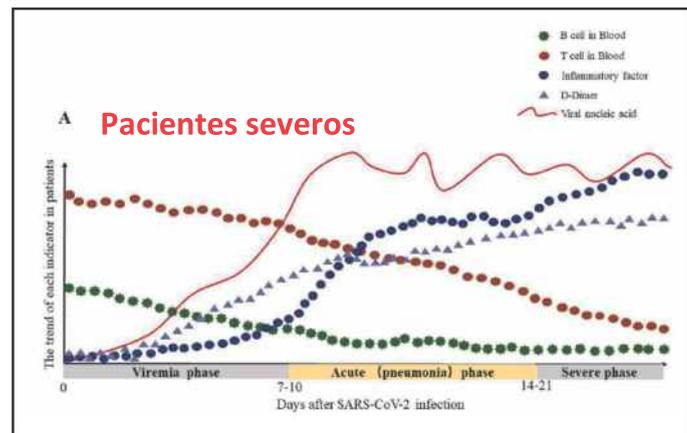


laboratorio en pacientes infectados con Covid-19. Entre ellos el incremento sostenido de DD fue observado en todos los estudios publicados.

En un estudio clínico en China evaluando 41 pacientes internados con Covid-19 confirmado se observó que los valores de DD eran cerca de 5 veces más altos en aquellos con mayor severidad en la patología. El rango obtenido era de 0.6–14.4 mg/L (mediana de 2.4 mg/L) en pacientes severos respecto a 0.3–0.8 mg/L (mediana de 0.5 mg/L $p < 0.005$) en pacientes no severos (2). Tang y col (3) evaluaron 183 pacientes y detectaron un incremento de cerca de 3.5 veces mayor en pacientes con infección severa (mediana de 2.12 mg/L) respecto a aquellos no severos (mediana de 0.61 mg/L, $p < 0.001$). Otro estudio de China (8) encontró que en pacientes que fallecieron los niveles de DD fueron 9 veces mayores que en los sobrevivientes (mediana 5.2 mg/L, rango: 1.5–21.1 mg/L vs mediana 0.6 mg/L, rango: 0.3–1.0 mg/L, $p < 0.001$).

En un análisis estadístico de los estudios publicados se confirmó que los niveles de DD son claramente mayores en pacientes con la forma severa de la infección con Covid-19 que en aquellos pacientes con formas leves de la infección (9). Por lo tanto, se considera que la evaluación de este marcador DD se relaciona con la evolución de la enfermedad. En la Figura 3 se muestra la evolución de distintos parámetros de laboratorio en este tipo de pacientes. El gráfico muestra tres etapas: viremia, aguda y severa/recuperación. Se puede observar que en pacientes severos (parte A) la carga viral se incrementa en forma sostenida en las 3 etapas al igual que los marcadores inflamatorios (ej IL-6) y los valores de DD plasmático. En cambio, en pacientes recuperados (parte B) tanto la carga viral como los marcadores inflamatorios y DD alcanzan su pico en la etapa aguda, pero disminuyen significativamente en la etapa de recuperación.

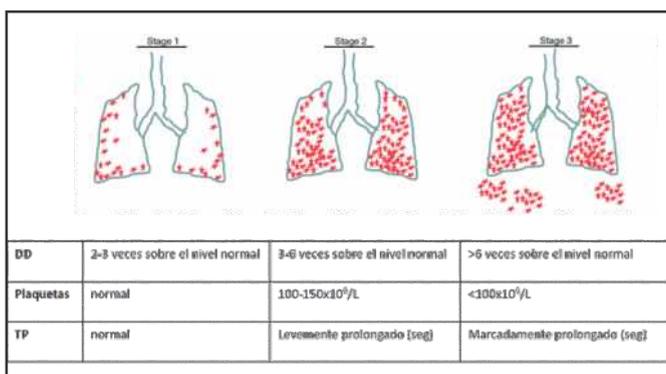
>> Figura 3. Comportamiento de ciertos parámetros de laboratorio en las tres fases de la infección. (A) pacientes severos, (B) pacientes con recuperación



Recientemente, se propuso establecer una serie de 3 estadios clínicos en relación con las anomalías observadas en coagulación en infección con Covid-19 (10). La misma sería útil para clasificar a los pacientes en relación con la fisiopatología y la terapéutica a utilizar. En el estadio 1 donde se encontrarían los pacientes internados con sintomatología leve o en domicilio, los niveles de DD pueden estar normales o elevados hasta 2-3 veces el nivel normal con recuento de plaquetas y TP normales. A nivel pulmonar podría haber solamente microtrombosis en el parénquima y quizás no se detecte por estudios de imágenes. Se recomienda que en este estadio los individuos sean evaluados diariamente en los tres parámetros mencionados en la Figura 4. En el estadio 2 los pacientes tendrían mayor sintomatología correspondiente a microtrombosis mas extensa en los pulmones que son detectados en estudios de tomografías computadas. Los niveles de DD serian mayores que en la etapa 1 en el rango de 3-6 veces sobre el valor normal. Además, el recuento de plaquetas y el TP se encuentran levemente alterados. La etapa crítica con internación en terapia intensiva correspondería al estadio 3 con trombosis pulmonar mucho mas extensa y trombosis sistémica acompañada o no por CID. Los parámetros de laboratorio están mucho más

alterados con niveles de DD mayores a 6 veces sobre el nivel normal. Esta propuesta requiere validación en otros trabajos pero es un avance importante en la estratificación de pacientes con Covid-19.

>> Figura 4. Propuesta de estadios clínicos en relación con las anomalías en coagulación y Covid-19. Estadio 1 (microtrombos en parénquima pulmonar), estadio 2 (microtrombos en mayor extensión) y estadio 3 (trombosis sistémica)



>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708–20.

Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497–506.

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; 18:844–7.

Levi M, Hunt B. Thrombosis and coagulopathy in Covid-19: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4:744-51.

Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv* 2020; 4:2850.

Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1023-6.

Iba T, Levy JH, Levi M, et al Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020: 10.1111/jth.14975. doi: 10.1111/jth.14975.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020: S0140-6736(20)30566-3.

Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120:876-8.

Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4:731-6. ■

MANLAB[®]

Diagnóstico Bioquímico y Genómico