



CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que los niveles de Dímero D podrían ser un predictor independiente de mortalidad, progresión a enfermedad severa, enfermedad tromboembólica y de sangrado en pacientes con infección por SARS-CoV-2. No se encontró evidencia que permita establecer el beneficio clínico resultante del monitoreo de los niveles de dímero D en pacientes con infección por SarsCoV-2 como guía en la toma de decisiones terapéuticas que resulte en un cambio en desenlaces clínicos de importancia.

La mayoría de guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas, consideran al Dímero D como posible predictor de mortalidad y enfermedad severa, recomendando un monitoreo más estrecho en los pacientes con Dímero D elevado. Sin embargo, no hay consenso en todas las guías de práctica clínica y protocolos de manejo en recomendar que, en forma rutinaria, se les realice dosaje de Dímero D a todos los pacientes hospitalizados por COVID-19, ya que hay otros estudios de laboratorio disponibles (como tiempo de protrombina, tiempo de tromboelastina parcial activado y recuento de plaquetas). Asimismo, el aumento de Dímero D por sí solo, o en combinación con otros parámetros de laboratorio, no es suficiente para definir una conducta terapéutica.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

*Este documento fue redactado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcio. Para citar este informe: Secco A, Richon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Acaraz A, Bardach A, Gapponi A. **Dímero D en infección por COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 781, Buenos Aires, Argentina. 19 de Junio de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COM D-19, por su sigla en inglés Coronavirus Disease 2019) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la infección por COM D-19 como una pandemia. A 19 de junio de 2020 se han reportado 216 países afectados, 8 385.440 casos confirmados y 450.686 muertes.²

El período de incubación de la infección es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible. La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y estrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.³

El departamento de medicina interna del Hospital de Brigham de la escuela de medicina de Harvard ha postulado una clasificación clínico-terapéutica de la enfermedad que divide el curso de la misma en diferentes etapas:⁴

Etapas I (leve), infección temprana: La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como mal estar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el virus se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio. En pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa de COM D-19, el pronóstico y la recuperación son excelentes.

Etapas II compromiso pulmonar: En la segunda etapa de la enfermedad se establece el compromiso pulmonar, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una PaO₂/FiO₂<300 mmHg). Las imágenes (radiografía de tórax o tomografía computarizada) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con COM D-19 necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos.

Etapas III (grave) de hiperinflamación sistémica: Una minoría de pacientes pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y tratamiento podrían tener el mayor rendimiento.

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de estrés respiratorio agudo. Los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad renal crónica, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica).³ En una serie de 138 casos tratados en China, la mediana de estancia hospitalaria entre los pacientes egresados vivos fue de 10 días.⁵ Esta serie de casos, reportó que el 26% de los mismos requirieron ingreso a UPI y que el 4,3% había fallecido. Otro reporte en cambio, sobre 41 casos mostró que el 32% había ingresado a UPI y el 15% de éstos había fallecido. Debido a que la epidemia se encuentra en curso, no es posible estimar la tasa de letalidad del COM D-19.^{5,6}

En los pacientes con insuficiencia respiratoria grave inducida por COM D-19 se han observado anomalías en el intercambio gaseoso, incluyendo shunts y presencia de espacios muertos. Si bien

La insuficiencia respiratoria en estos pacientes puede cumplir con los criterios para síndrome de estrés respiratorio agudo (SDRA), es un síndrome atípico en el que la mayoría de los pacientes mantienen la mecánica respiratoria relativamente bien conservada.⁷ La marcada disociación entre la mecánica pulmonar y el intercambio gaseoso podría deberse a compromiso vascular por disfunción endotelial con formación de microtrombos y dilataciones vasculares en diferentes áreas pulmonares. A pesar de que los microtrombos también están presentes en la sepsis y formas clásicas de SDRA, es poco probable que sean la causa principal de la insuficiencia respiratorias y de la disfunción orgánica. En cambio, en la neumonía por COVID-19, los trombos pueden desempeñar un papel directo y significativo en las anomalías en el intercambio gaseoso y en la disfunción orgánica multisistémica. La función pulmonar preservada observada en forma temprana en el curso de pacientes con infección por SARS-CoV-2, con opacidades bilaterales en el espacio aéreo, sugiere que los infiltrados pulmonares observados podrían representar áreas de infarto pulmonar y de hemorragia. También se propone que la coagulopatía asociada a esta entidad no solo sea causada por enfermedad pulmonar específica, sino también y, principalmente, por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.^{7,8,9} La respuesta inflamatoria local liberaría factores proinflamatorios en la circulación sanguínea, con la consiguiente activación de la coagulación y daño orgánico. Por otro lado, la hipoxia puede estimular la trombosis a través del aumento de la viscosidad sanguínea. Por último, determinadas comorbilidades como el cáncer, son conocidos factores de riesgo de trombosis.¹⁰

A partir de la fibrinólisis, tanto a nivel extravascular y especialmente a nivel endovascular, se producirían alteraciones de diferentes factores de la coagulación entre los que se destaca el Dímero D, el cual se postula como un biomarcador en pacientes con COVID-19.

En este documento se evalúa la utilidad del Dímero D como factor pronóstico y para guiar el tratamiento en la infección por SARS-CoV-2.

2. Tecnología

El Dímero D es un producto de degradación de la fibrina y refleja la formación de coágulos sanguíneos y su posterior fibrinólisis.¹¹ Es depurado por el riñón y, en menor medida, por el sistema retículo endotelial, siendo su vida media de 6 a 8 horas. Lo que se mide en un ensayo de Dímero D no es una molécula única, sino un conjunto heterogéneo de entidades liberadas por la plasmína de la fibrina y que contienen los dominios D adyacentes entrecruzados. El Dímero D tiene una sensibilidad muy alta para la enfermedad trombótica, pero su especificidad es menor ya que existen distintas condiciones fisiopatológicas en las cuales este marcador puede encontrarse elevado. Las causas más frecuentes que producen elevación del Dímero D en ausencia de enfermedad tromboembólica son, entre otras, la coagulopatía intravascular diseminada, la enfermedad renal, enfermedad hepática, hemorragia, infección, neoplasia, drogas recientes, traumas, quemaduras, procesos inflamatorios, reabsorción de hematomas. A su vez, sus valores aumentan progresivamente con la edad.

Cabe aclarar, que la determinación de Dímero D debería realizarse antes de iniciar una eventual terapia con heparina, debido a que, a las 24 horas de instaurada dicha terapia, el nivel cae aproximadamente un 25%. Tampoco es útil su medición en aquellos pacientes que están tratados con anticoagulantes orales.

Existen diversos ensayos para la determinación de su concentración plasmática que utilizan distintas metodologías, distintos anticuerpos y presentan distintas sensibilidades. Dentro de los diferentes métodos de medición se encuentran:

- Los semi cuantitativos son ensayos de aglutinación en placa con anticuerpos monoclonales contra epítodos específicos del Dímero D no expuestos en productos de degradación del fibrinógeno. Son rápidos y económicos, pero con menor sensibilidad y especificidad
- Los cuantitativos son altamente sensibles, utilizan anticuerpos monoclonales con distinta especificidad y diferentes principios de medición. Los resultados se pueden obtener entre 30 y 40 minutos. El primer método, considerado de referencia, fue el enzimoinmunoensayo; sin embargo, existen actualmente otros como la inmunoquimioluminiscencia, inmunoturbidimetría o la inmunofluorescencia

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, recomendaciones y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso del Dímero D en COVID-19.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de diferentes organizaciones de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en *MedRxiv* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con infección por SARS-CoV-2
Intervención	Dímero D
Comparador	Tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, fibrinógeno, recuento de plaquetas, proteína C reactiva, eritrosedimentación
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, gravedad de la enfermedad, complicaciones trombóticas, sangrado. Seguridad: dificultades relacionadas con la estandarización de la técnica y de los resultados
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos RS, cuatro estudios observacionales, una ETS, ocho GPC o recomendaciones de sociedades científicas.

No se encontró evidencia que permita establecer el beneficio clínico resultante del monitoreo de los niveles de d-mero D en pacientes con infección por SarsCoV-2 como guía en la toma de decisiones terapéuticas que resulte en un cambio en desenlaces clínicos de importancia.

5.1 Eficacia y seguridad

Mortalidad

Tian y cd. publicaron una RS con meta análisis que evaluó los factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.¹² Se incluyeron 14 estudios observacionales, retrospectivos, con 4.659 pacientes provenientes de China y Nueva York; 57,5% eran hombres, con un promedio de edad de 60 años. Del total de pacientes, 1.189 fallecieron (25,5%). Las comorbilidades más frecuentemente observadas fueron hipertensión (43,6%), diabetes (23,8%) y enfermedad cardiovascular (12,4%). Dentro de los factores claves asociados con un aumento de la mortalidad se encontraron la hipertensión, los niveles de troponina I, la proteína C reactiva y el D-mero D. Respecto a este último, el resultado del meta análisis de ocho estudios (1.442 pacientes, 384 fallecidos y 1.058 sobrevivientes) mostró un valor promedio significativamente superior en los pacientes que fallecieron versus los que sobrevivieron ((5,36 pg/ml versus 0,72 pg/ml. Diferencia de medias (DM): 4,6 pg/ml; IC 95% 2,8-6,4 pg/ml. I²: 69%). En relación a los otros tres factores mencionados, se observó un aumento significativamente superior en los pacientes que murieron en los valores de la proteína C reactiva (DM 66,28 µg/ml; IC 95% 46,7-85,9 µg/ml. I² 74%) y de la troponina (DM 44,2 ng/l; IC 95% 19,0-69,4 ng/l. I² 79%); así como una frecuencia significativamente mayor de hipertensión (OR: 2,5; IC 95% 2,1-3,1. I² 15%). Adicionalmente, otros parámetros de laboratorio mostraron diferencias estadísticamente entre ambos grupos, como un recuento de plaquetas significativamente menor (DM -35,9 x10⁹/L; IC 95% -53,3 a -18,5 x10⁹/L) y un tiempo de protrombina levemente más prolongado en los pacientes que murieron (DM 1,2 segundos; IC 95% 0,4-1,9 segundos).

Posterior a la fecha de búsqueda de la RS previamente descrita, Li y cd. publicaron un estudio observacional de cohorte retrospectiva, que incluyó 1.449 pacientes de cinco hospitales de China.¹³ Setecientos treinta y tres pacientes (51%) eran hombres, la mediana de edad era de 57 años ((rango intercuartil o (ric): 42-66 años)), 29 pacientes (2%) presentaron una enfermedad leve, 956 (66%) moderada, 347 (24%) severa y 117 (8%) se encontraban en estado crítico. Al momento del análisis del reporte, 1.327 (92%) se encontraban vivos y habían sido dados de alta y 122 (8%) habían fallecido. En el análisis ajustado por múltiples variables, la edad (OR: 1,18; IC 95% 1,02-1,36), el valor basal de D-mero D (OR: 3,18; IC 95% 1,48-6,82), el delta (definido como la diferencia entre el valor máximo y mínimo, o como la diferencia entre el valor máximo y el basal, o entre el basal y el mínimo) de fibrinógeno (OR: 6,45; IC 95% 1,31-31,69), de plaquetas (OR: 0,95; IC 95%: 0,90-0,99), de proteína C reactiva (OR: 1,09; IC 95% 1,01-1,18) y de LDH (OR: 1,03; IC 95% 1,01-1,06) se relacionaron con un aumento en el riesgo de muerte.

Progresión a enfermedad severa

Bao y cd publicaron una RS con meta análisis que tuvo como objetivo determinar los marcadores que podrían predecir eficazmente que un paciente con enfermedad por SARS-CoV-2 leve a moderada progrese a enfermedad severa, comparando los hallazgos de laboratorio de los pacientes con

enfermedad no severa versus severa.¹⁴ Incluyeron 35 estudios observacionales (5.912 pacientes, 4.337 no severos y 1.663 severos). El 51,96% eran de sexo masculino, el promedio de edad en los pacientes con enfermedad no severa era de 49 y de los severos de 61 años. El 42,8% del total de pacientes presentaba al menos una comorbilidad. Respecto al Dímero D, el mismo se encontró significativamente más elevado en los pacientes que desarrollaron cuadros severos (1,29 mg/l; IC 95% 1,03-1,54 versus 0,47 mg/l; IC 95% 0,40-0,53. OR: 2,74; IC 95% 2,56-2,91). Otros parámetros de laboratorio en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con enfermedad severa versus no severa fueron: aumento de leucocitos y neutrófilos, disminución de linfocitos, eosinófilos y monocitos, aumento de proteína C reactiva, procalcitonina, enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa, creatinina, bilirrubina total, urea, creatinina y disminución de albúmina.

Petrilli y cols publicaron un estudio de cohorte prospectivo que incluyó pacientes hospitalizados (n: 5.279) con diagnóstico confirmado de síndrome respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2, en el que se evaluaron los predictores clínicos y de laboratorio para la admisión hospitalaria, el desarrollo de enfermedad crítica y el alta hospitalaria o la muerte.¹⁵ De 5.279 pacientes hospitalizados, 1904 (69,5%) habían sido dados de alta sin cuidados paliativos y 665 (24,3%) habían sido dados de alta para cuidados paliativos o habían fallecido. Respecto al desarrollo de enfermedad crítica, los factores asociados en forma significativa e independiente fueron la edad (75 años o mayor: OR 3,5; IC 95% 2,5-4,8; 65 a 74 años: OR 2,9; IC 95% 2,1-4,0), la insuficiencia cardíaca (OR: 1,9; IC 95% 1,4-2,5), un índice de masa corporal mayor a 40 (OR: 1,5; IC 95% 1,0-2,2) y el sexo masculino (OR: 1,5; IC 95% 1,3-1,8), siendo los factores más fuertemente asociados la saturación de oxígeno menor al 88% al ingreso hospitalario (OR: 3,7; IC 95% 2,8-4,8), el nivel de troponina mayor a 1 ng/ml (OR: 4,8; IC 95% 2,1-10,9), el nivel de proteína C reactiva mayor a 200 mg/l (OR: 5,1; IC 95% 2,8-9,2), y de Dímero D mayor a 2500 ng/ml (OR: 3,9; IC 95% 2,6-6,0). Se encontraron asociaciones similares para el desenlace mortalidad.

Cen y cols publicaron un estudio de cohorte multicéntrico (n: 1.007), que tuvo como objetivo evaluar los factores de riesgo de progresión a enfermedad severa en los pacientes con enfermedad leve o moderada por COVID-19.¹⁶ Durante un seguimiento de 28 días, 720 pacientes (71,50%) se habían recuperado o se encontraban estables, 222 pacientes (22,05%) habían progresado a la etapa severa, 22 pacientes (2,18%) habían progresado a la etapa crítica y 43 pacientes (4,27%) habían fallecidos. En el análisis multivariado, el Dímero D se asoció en forma significativa e independiente con un riesgo aumentado de progresión a enfermedad severa (HR 2,01; IC del 95% 1,12-3,58). También se asociaron en forma significativa e independiente con un riesgo incrementado de un empeoramiento de la enfermedad, la edad (HR: 2,56; IC 95% 1,97-3,33), el sexo masculino (HR: 1,79; IC 95% 1,41-2,28), la hipertensión (HR: 1,44; IC 95% 1,11-1,88), la diabetes (HR: 1,82; IC 95% 1,35-2,44), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (HR: 2,01; IC 95% 1,38-2,93), enfermedad coronaria (HR: 1,83; IC 95% 1,26-2,66), la procalcitonina elevada (HR: 1,72; IC 95% 1,02-2,90), urea (HR: 1,72; IC 95% 1,21-2,43) y la α -hidroxibutirato deshidrogenasa (HR: 3,02; IC del 95% 1,26-7,21).

Complicaciones tromboticas y sangrado

Al-Sankari y cols publicaron un estudio retrospectivo multicéntrico (n: 400), que tuvo como objetivo describir la frecuencia de sangrado y trombosis en pacientes hospitalizados con COVID-19 bajo tratamiento estándar con heparina en dosis profilácticas; así como, los biomarcadores relacionados con el desarrollo de dichas complicaciones, de enfermedad crítica y muerte.¹⁷ Los parámetros de laboratorio considerados fueron el tiempo de protrombina, el índice internacional normalizado (RIN), el tiempo de tromboplastina parcial activado, el Dímero D, el fibrinógeno, el recuento de plaquetas, la proteína C reactiva, la eritrosedimentación, la ferritina, la procalcitonina, y la troponina cardíaca de alta sensibilidad. La frecuencia de tromboembolismo fue de 4,8% (IC 95% 2,9-7,3%) y la frecuencia general de complicaciones tromboticas fue del 9,5% (IC 95% 6,8-12,8%). La frecuencia de hemorragia

en general y de sangrado mayor fueron de 4,8% (IC 95% 2,9- 7,3%) y 2,3% (IC 95% 1,0-4,2%). En el análisis ajustado por múltiples variables, la elevación del valor basal del Dímero D fue predictor de complicaciones trombóticas (Dímero D > 2.500 ng/ml, OR ajustado: 6,79; IC 95% 2,39-19,30) y de sangrado (OR ajustado: 3,56; IC 95% 1,01-12,66), así como para enfermedad crítica y muerte. Cabe aclarar que en el análisis de sensibilidad para sangrado, en el que se consideraron solo los sangrados mayores, el Dímero D no mostró asociación. Otros marcadores predictores de trombosis durante la hospitalización fueron: recuento de plaquetas > 450 × 10⁹/l (OR ajustado: 3,56; IC 95% 1,27-9,97), proteína C reactiva > 100 mg/l (OR ajustado: 2,71; IC 95% 1,26-5,86) y eritrosedimentación > 40 mm/h (OR ajustado: 2,64; IC 95% 1,07-6,51).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Un reporte del Instituto Nacional de Salud Pública de Holanda, afirma que el Dímero D es un marcador de mal pronóstico en pacientes con COVID-19, sugiriendo su dosaje y complementar con estudios por imágenes para evaluar trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar si los valores aumentan progresivamente a partir de 1.000 ng/l, o si son mayores a 2.000 ng/l.¹⁸ Además, sugiere indicar la anticoagulación si no se cuenta con estudios por imágenes y los valores ascienden por encima de 2.000 ng/l.

5.3 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

La subcomisión de Hemostasia y Trombosis de la Sociedad Argentina de Hematología afirma que los resultados preliminares de diferentes estudios respecto a posibles marcadores pronósticos en pacientes infectados con COVID-19, como por ejemplo el Dímero D y la detección de coagulopatía grave, no permiten elaborar recomendaciones en uno u otro sentido; sin embargo, ante el estado de emergencia sanitaria sugieren realizar al momento de internar un paciente evaluación del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y recuento de plaquetas; de tener disponibilidad, realizar dosaje de Dímero D, fibrinógeno y productos de degradación del fibrinógeno.¹⁹ Además, si el nivel de Dímero D es elevado o se detectan otras alteraciones en los parámetros de hemostasia se sugiere monitoreo regular de los mismos, usualmente cada 24-48 horas, si las alteraciones del laboratorio cumplen con los criterios de coagulación intravascular disseminada sugieren internación en unidad de terapia intensiva. En el documento de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva y el Ministerio de Salud de la Nación, acerca de la aplicación de las recomendaciones para el uso de heparina y corticoides en COVID-19, se menciona que si bien el aumento del Dímero D se ha encontrado asociado con un incremento en la mortalidad en los pacientes con infección por SARS-CoV-2, su elevación en forma aislada o en combinación con otros parámetros de laboratorio, no son suficientes para indicar dosis anti-coagulantes de heparina.²⁰ En la introducción de la guía de manejo clínico de COVID-19 de la OMS, se menciona al Dímero D como uno de los factores asociado a mayor mortalidad. La OMS recomienda realizar al ingreso hospitalario y posteriormente para evaluar complicaciones, pruebas de laboratorio de hemostasia y biológica, electrocardiograma e imágenes de tórax; así como evaluar la presencia de signos o síntomas sugestivos de tromboembolismo para proceder de acuerdo a los protocolos de diagnóstico correspondientes, sin hacer mención específica del Dímero D.²¹ El Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, del inglés *Center of Disease Control*) menciona que el Dímero D se ha encontrado asociado con un aumento de la mortalidad y con coagulopatías en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 y sugieren consultar las recomendaciones de la Sociedad estadounidense de Hematología y del NIH (por su sigla del inglés

National Institutes of Health).³ La Sociedad Estadounidense de Hematología considera apropiado, si bien todavía no hay consenso, realizar una evaluación basal de Dímero D en pacientes con COVID-19; afirmando que no hay acuerdo respecto a la frecuencia con la que se debe medir dicho biomarcador en los pacientes hospitalizados, o cómo se debe actuar según los resultados con respecto a la anticoagulación.²² A su vez, en los pacientes con coagulopatía por COVID-19, recomienda monitorear el recuento plaquetario, el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, el Dímero D y el fibrinógeno; afirmando que el empeoramiento de estos parámetros, específicamente del Dímero D, indicarían una severidad progresiva y requerimiento de cuidados intensivos.²³ El NH afirma que en los pacientes hospitalizados con COVID-19, es frecuente que se midan marcadores de la coagulación, como el Dímero D, el tiempo de protrombina, el recuento de plaquetas y el fibrinógeno; sin embargo, la información actual es insuficiente para recomendar su utilización para guiar las decisiones terapéuticas.²⁴ El documento del Ministerio de Sanidad de España para el manejo hospitalario de COVID-19, no menciona específicamente al Dímero D en población adulta, recomendando su evaluación en pediatría para valorar el riesgo de severidad.²⁵ En los lineamientos del Ministerio de Salud de Colombia para el manejo clínico de los pacientes con COVID-19, dentro de los parámetros de laboratorio a solicitar en los pacientes hospitalizados, se sugiere realizar dosaje de Dímero D.²⁶

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

Tabla 2. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas

Institución	País	Año	Marcador pronóstico	Para definir conducta terapéutica
ARGENTINA				
Ministerio de Salud de la Nación	Argentina	2020	Sí	No
Sociedad de Hematología	Argentina	2020	Sí (de estar disponible)	No
OTROS PAÍSES				
Guía manejo clínico COVID-19 Organización Mundial de la Salud	Internacional	2020	NM específicamente	NM específicamente
CDC	EE UU	2020	Sí	NM
Sociedad Hematología	EE UU	2020	Sí	No (su empeoramiento o sugiere necesidad de UMI)
NH	EE UU	2020	Sí	No
Ministerio de Sanidad	España	2020	Sí en pediatría NM en adultos	NM
Ministerio de Salud	Colombia	2020	Sí	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la información relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización.

DOCUMENTO PRELIMINAR

Financiación: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: Los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancia del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el título de cada documento en la web para que cualquier persona envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda redactar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, que incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Roche, Abbott, Sociedad Argentina de Infectología, Asociación Biónica Argentina y a la Sociedad Argentina de Hematología.

Informe de Respuesta Rápida

Dímero D en infección por COVID-19

Fecha de realización: 19 de Junio de 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@ecs.org.ar For mulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 12 de junio de 2020. Para la búsqueda en PubMed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Coronavirus[Mesh] OR Spike protein, SARS-CoV-2[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Coronavirus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Fibrin Fragment D[Supplementary Concept] OR D-Dimer*[tiab] OR D1-Dimer[tiab] OR Fragment DD[tiab])

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter.* 2020;(April):37201. doi:10.37201/req/098.2020
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed June 19, 2020.
3. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed June 12, 2020.
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Hear Lung Transplant.* 2020. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
6. Coronavirus Mortality Rate (COVID-19) - Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/#fr>. Accessed April 22, 2020. 2020:2020.
7. Poor HD, Serrao G, Kohli-seth R, et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. 2020;(April):2-6. doi:10.1002/ctm2.44
8. Thachil J. All those D-dimers in COVID-19. doi:doi:10.1111/JTH.14939
9. Agarwal JT and S. Understanding the COVID-19 coagulopathy spectrum. doi:doi:10.1111/anae.15141
10. Zhang L. Response to 'all these D-dimers in COVID-19.' *J Thromb Haemost.* 2020;n/a(n/a):0-3. doi:10.1111/jth.14953
11. Sociedad Argentina de Hematología. Requisitos del ensayo de Dímero D para ser utilizado en el algoritmo de exclusión de la enfermedad tromboembólica. 2018:265-277.
12. Wenjie Tian, Wanlin Jiang, Jie Yao, MS3, Christopher J. Nicholson et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. :0-2. doi:10.1002/jmv.26050
13. Li Q, Cao Y, Chen L, et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia.* 2020. doi:10.1038/s41375-020-0910-1
14. J. Bao, C. Li, K. Zhang, H. Kang, W. Chen, B.G. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020. doi:doi:https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.009
15. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369. doi:10.1136/bmj.m1966
16. Cen Y, Chen X, Shen Y, Zhang X-H, Lei Y, Xu C, Jiang W-R, Xu H-T, C, Y, Zhu J, Zhang L-L, LY-H. Risk factors for disease progression in mild to moderate COVID-19 patients- a multi-center observational study. *Clinical Microbiology and Infection.* doi:https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.041
17. Al-Sankari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. *COVID and Coagulation: Bleeding and Thrombotic Manifestations of SARS-CoV2 Infection.*; 2020. doi:10.1182/blood.2020006520
18. Matthijs Oudkerk, Harry R. Büller, Drkjan Kuijpers et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology.* doi:org/10.1148/rad.2020201629
19. Subcomisión de Trombosis y Hemostasia Sociedad Argentina de Hematología. COVID-19. *Hematología.* 2020;24(Extraordinario).
20. Sociedad de Terapia Intensiva- Ministerio de Salud de la Nación. Ampliación de las recomendaciones sobre el uso de heparina y corticoides en COVID-19. <https://www.sldeshare.net/ArielMartínBarros/covid19-ampliacion-de-las-recomendaciones-heparina-corticoides-mn-sati>. Accessed June 12, 2020.
21. World Health Organization. Clinical Management of COVID-19. Interim guidelines 27 May 2020. <https://www.who.int/publications/item/clinical-management-of-covid-19>. Accessed June 16, 2020.
22. American Society of Hematology. COVID-19 and D-dimer. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-d-dimer>. Accessed June 15, 2020.
23. American Society of Hematology. COVID-19 and Coagulopathy. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>. Accessed June 15, 2020.
24. NIH (National Institute of Health). Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy/>. Accessed June 12, 2020.
25. Ministerio de Sanidad de España. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria.

- https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_diagnostico_COVID-19.pdf. Accessed June 12, 2020.
26. Ministerio de Salud y Protección Social Bogotá, Colombia. Lineamientos para el manejo diagnóstico de pacientes con infección por nuevo coronavirus COVID-19.
https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos_y_procedimientos/PSSS03.pdf. Accessed June 12, 2020.

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA