

¿Cómo se correlaciona el dímero D en la coagulación con COVID-19?

Dímero D en COVID-19

Mientras COVID-19 continúa circulando por todo el mundo, el diagnóstico rápido, así como el pronóstico y el tratamiento de los pacientes se han convertido en un tema igualmente importante entre los médicos. Recientemente, los científicos han descubierto que el COVID-19 tiene un receptor en la célula huésped, la Enzima Convertidora de Angiotensina II^[1] o ECA2. Con la ayuda de la ECA2, el virus del COVID-19 invade el cuerpo humano rápidamente, reproduciéndose a un ritmo acelerado y destruyendo las células normales, los tejidos y el sistema microvascular. Al final, causa una lesión pulmonar aguda, insuficiencia orgánica múltiple^[2-4] y coagulación intravascular, que se produce en el 71,4 % de los pacientes que fallecen por esta enfermedad^[5]. Es ampliamente conocido que el dímero D es un biomarcador significativo que se correlaciona con la hipercoagulabilidad. Otros estudios clínicos también han revelado la relación entre el dímero D y el COVID-19.

Según lo publicado en Jama por el grupo de Zhi Yong, en el grupo de pacientes que murieron (no supervivientes) de neumonía por el nuevo coronavirus, el nivel de dímero D aumentó inicialmente a medida que se desarrollaba la enfermedad, hasta el séptimo día en que el nivel de dímero D superó el rango normal, y finalmente se estabilizó en un nivel alto [Figura 1 A]^[6]. En comparación, el grupo de supervivientes permaneció dentro del rango normal de manera constante. Otro artículo publicado en The Lancet también afirma que existe una estrecha correlación entre el nivel de dímero D y la tasa de mortalidad de las víctimas [Figura 1 B]^[7]. También se llegó a la misma conclusión en la investigación de Shah, que utilizó un método de metanálisis sistemático (incluidos los resultados de 18 artículos y un total de 3682 pacientes) para elaborar los diagramas de bosque (forest plots) [Figura 1 C, D]^[8]. En resumen, ya sea en pacientes con COVID-19 graves o fallecidos, el nivel de dímero D fue más alto que el encontrado en pacientes no graves o supervivientes.

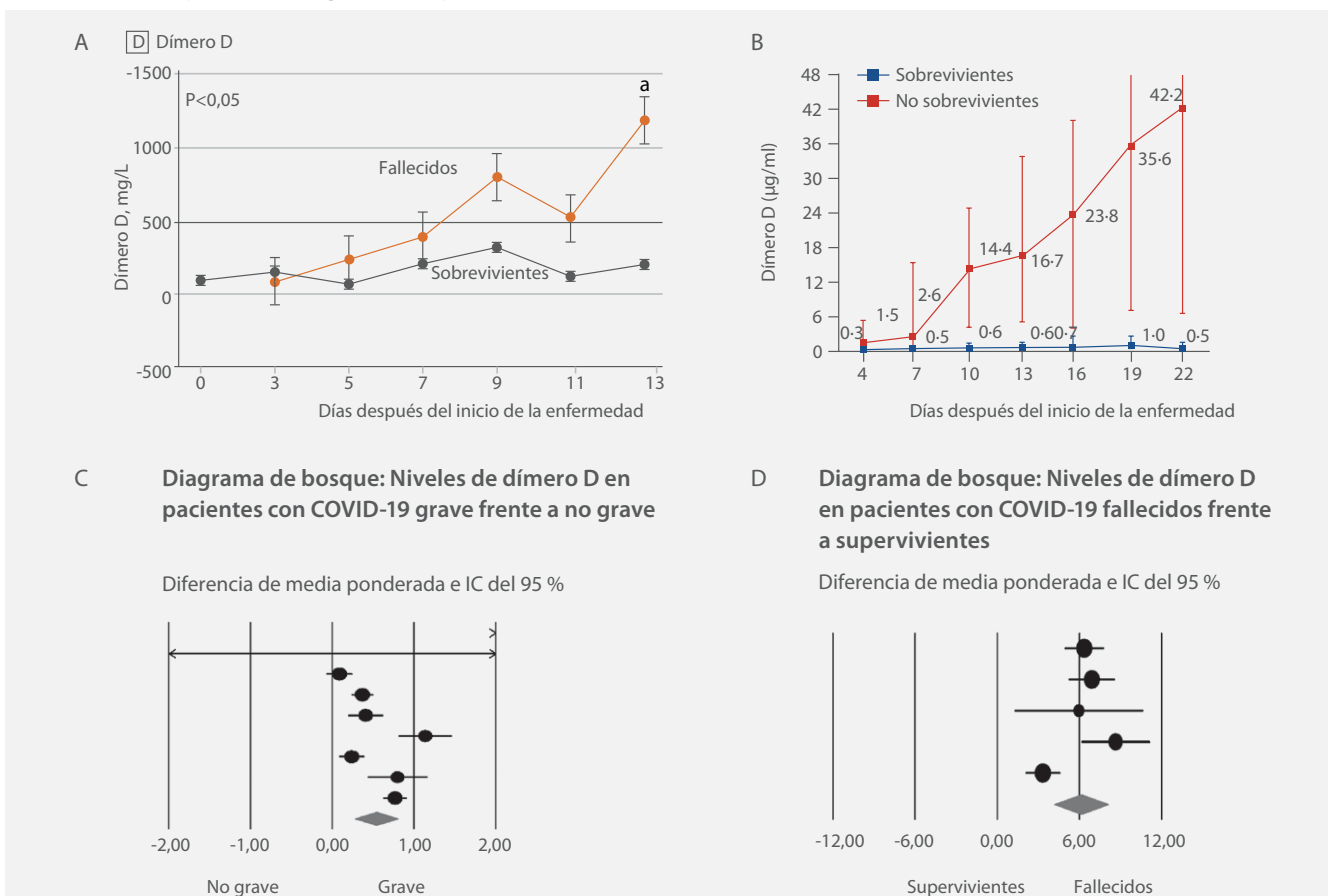


Figura 1: Correlación entre el dímero D y COVID-19

Aplicación del dímero D en el pronóstico de COVID-19

Según el estudio del grupo de Zhang, el dímero D entre todos los parámetros probados en pacientes con COVID-19 tenía el índice C más alto, lo que indica que tiene la tasa de coincidencia predictiva más alta en los métodos de prueba de laboratorio de rutina [Figura 3 A]. Además, también encontraron que los 2 µg/ml de dímero D podrían ser el valor de corte del riesgo de mortalidad de COVID-19, ya que con DD > 2 µg/ml la probabilidad de supervivencia disminuye drásticamente [Figura 2B]. En consecuencia, basaron la evaluación de este valor y manifestaron que, cuando se estableció como valor de corte 2 µg/ml, el 92,3 % de sensibilidad y el 83,3 % de especificidad es el óptimo en todos los grupos [Figura 2C]^[9].

Se ha observado un aumento de la incidencia de episodios de tromboembolismo venoso (TEV), incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), en pacientes con infección grave por COVID-19^[9], y también se puede utilizar el dímero D como indicador de seguimiento de TEV y EP con un valor de corte de 0,55 µg/ml. Además, Yao no solo descubrió que los pacientes con más de 2 µg/ml de dímero D necesitaban cuidados intensivos e intervención temprana, sino que sugirió que un valor de corte de 1 µg/ml podría ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con mal pronóstico^[10].

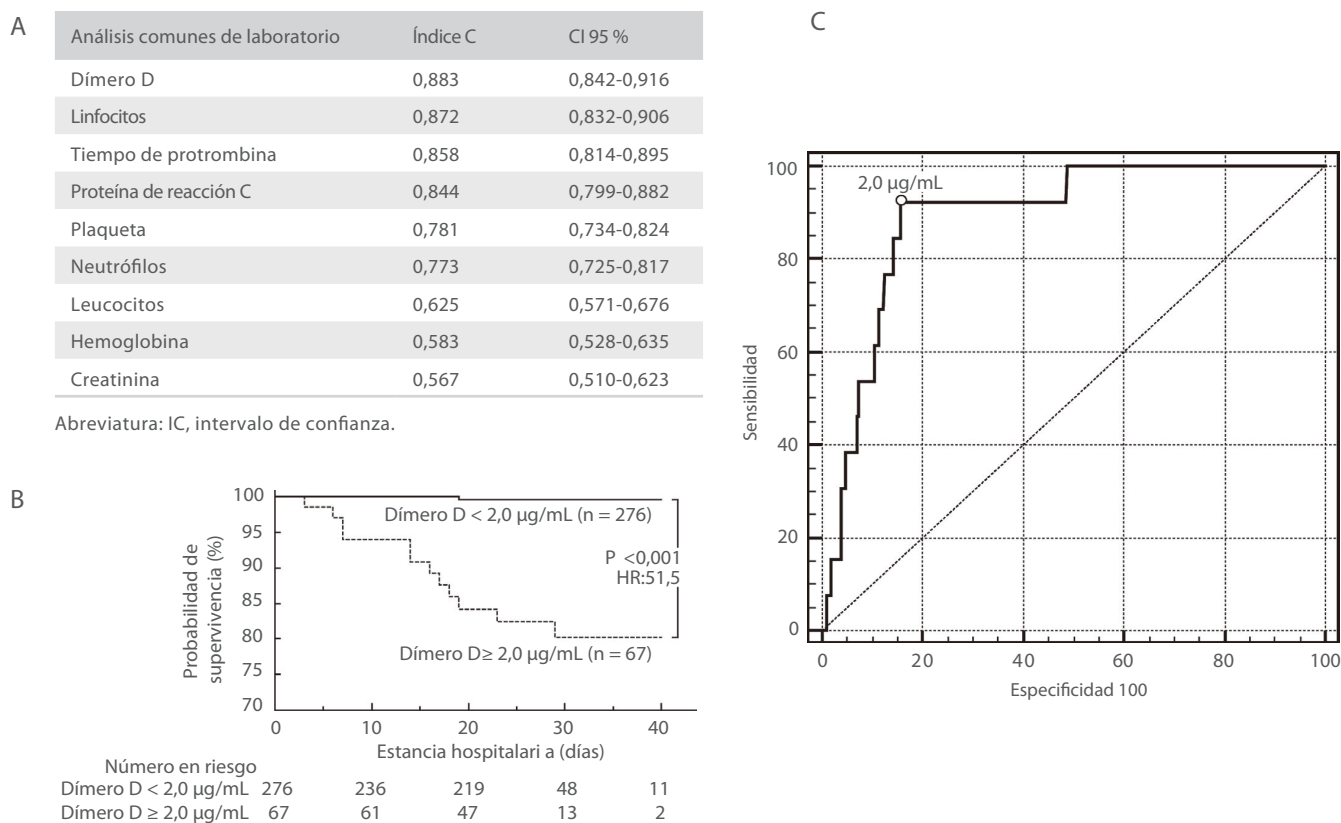


Figura 2: Resultados numéricos del dímero D por el grupo de Zhang

En conclusión, el dímero D tiene un gran valor clínico en el tratamiento y pronóstico de COVID-19 por su sensibilidad como índice de monitorización. Teniendo en cuenta el microambiente de coagulación desordenado en pacientes infectados con COVID-19 o con alto riesgo de TEV inducida por actividad reducida, mayor permanencia en el lecho o en personas en cuarentena para hospitalización, es necesario realizar pruebas de dímero D de forma regular para seguimiento rápido del tratamiento de la enfermedad. Si bien muchos investigadores que monitorean el tratamiento de los pacientes han demostrado un valor de corte de más de 2 µg/ml, se recomienda a los laboratorios que establezcan su propia norma para que tomar en cuenta la variación demográfica.

Solución de dímero D para coagulación de Mindray

Los analizadores de autocoagulación de Mindray C3100 y C3510 están equipados con mecanismos de detección mecánicos y ópticos clásicos. La metodología mecánica es insensible a la interferencia de muestras ictericas, lipémicas, quilosas y hemolíticas. Además, el algoritmo patentado VRIM (VLin-Rate Integrative Method) también se ha desarrollado para combinar el “Método de dos puntos extremos” a una concentración baja de dímero D junto con el “Método de velocidad” a un nivel superior [Figura 3]. Esto ha permitido un rango de linealidad mucho más amplio de resultados de dímero D en comparación con otros modelos en el mercado [Figura 4].

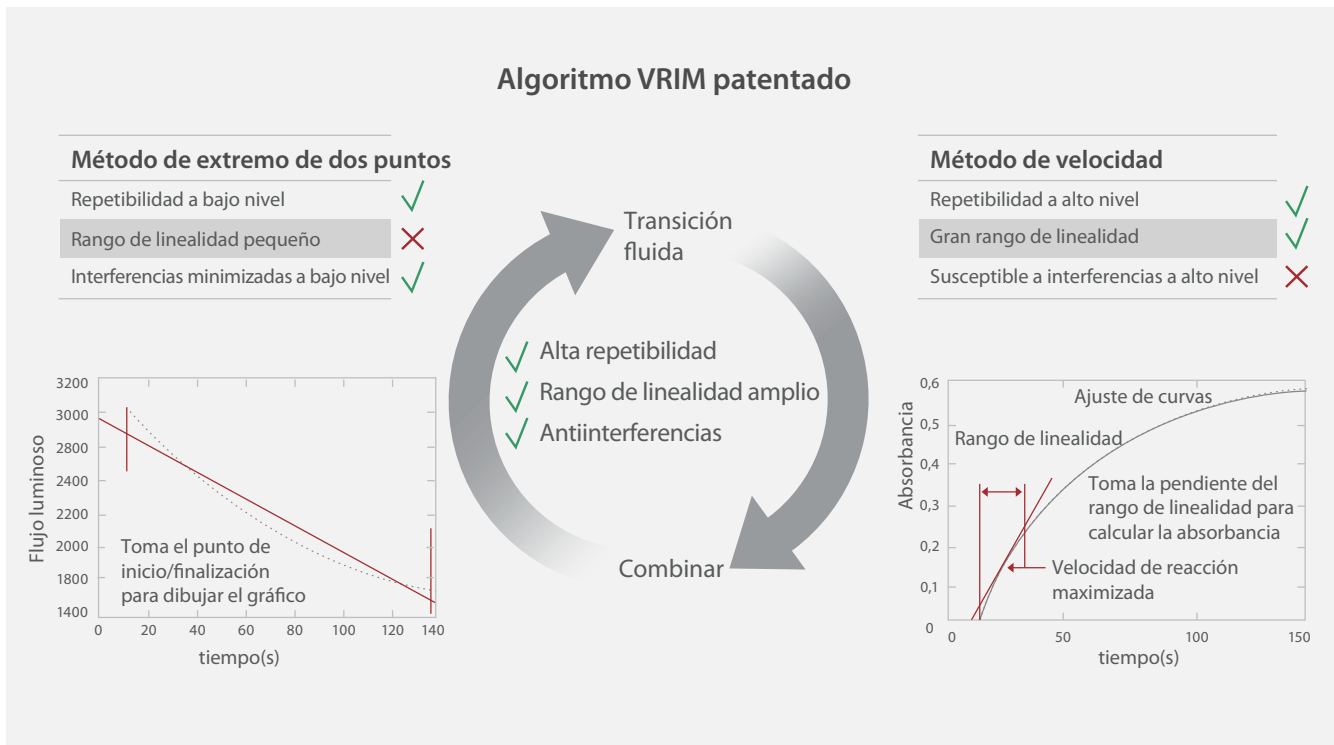


Figura 3: Algoritmo VRIM patentado por Mindray para pruebas de dímero D

Fabricante	Algoritmo	Rango de linealidad (µg/ml)
Mindray	VRIM	0,20~8,0
Marca A	Velocidad	0,17~4,4
Marca B	Dos puntos extremos	0,15~3,7
Marca C	Dos puntos extremos	0,22~3,0

Figura 4: Comparación del rango de linealidad (sin dilución) entre Mindray y otras marcas

Además, la solución de coagulación de Mindray para las pruebas de dímero D es menos susceptible a las interferencias comunes. Como se muestra en la [Figura 5], cuando las muestras de suero se agregan con bilirrubina, hemoglobina, triglicéridos y factores reumatoides en la concentración respectiva, los resultados del dímero D permanecen en niveles constantes como antes. El estudio de comparación con Sysmex CS5100 también ha mostrado una buena correlación con $R^2 > 97\%$ con factores interferentes añadidos.

Interferencia (concentración)	Antes de agregar	Después de agregar
Bilirrubina (40 mg/dL)	2,43	2,38
Hemoglobina (200 mg/dL)	2,31	2,36
Triglicéridos (1800 mg/dL)	2,39	2,25
Factor reumatoide (1300 IU/mL)	1,54	1,55

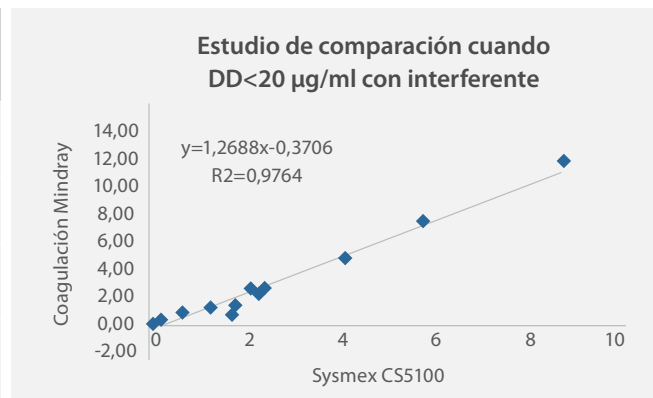


Figura 5: Estudio comparativo con interferentes



Figura 6: Reactivos de coagulación de dímero D de Mindray

Los reactivos de coagulación de dímero D de Mindray se fabrican todos en estado líquido y vienen embotellados y listos para usar [Figura 6], mientras que la mayoría de los kits de prueba de coagulación se fabrican en polvo. Simplemente abriendo la tapa y cargando reactivos de dímero D en el analizador, la preparación se puede configurar rápidamente con facilidad en los analizadores de coagulación de Mindray.



C3100

- Rendimiento: hasta **200** pruebas/h (PT), hasta **44** pruebas/h (Dímero D)
- Prueba del dímero D con un canal óptico especial
- **61** posiciones para muestras, 11 posiciones para reactivo
- **12** canales de incubación, 4 canales de pruebas mecánicas
- La sonda independiente para muestra/reactivo asegura un efecto de arrastre bajo



C3510

- Rendimiento: hasta **300** pruebas/h (PT), hasta **91** pruebas/h (Dímero D)
- Prueba del dímero D con un canal óptico especial
- **80** posiciones para muestras, 24 posiciones (de refrigeración) + 4 posiciones para reactivo
- **16** canales de incubación, 4 canales de pruebas mecánicas + 6 de pruebas ópticas
- La sonda independiente para muestra/reactivo asegura un efecto de arrastre bajo

Referencias:

- [1] Behl T., Kaur I., Bungau S., Kumar A., Uddin M. S., Kumar C., et al. (2020). The dual impact of ACE2 in COVID-19 and ironical actions in geriatrics and pediatrics with possible therapeutic solutions. *Life Sci.* 257, 118075. 10.1016/j.lfs.2020.118075
- [2] Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020
- [3] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517–28.
- [4] Ding YQ, Bian XW. Analysis of coronavirus disease-19 (covid-19). *Chin J Pathol.* 2020;49(00):E003.
- [5] Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. (2020. b). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 844–847. 10.1111/jth.14768
- [6] Dawei Wang, Bo Hu ,et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA.* 2020.
- [7] Fei Zhou., MD, a., Ting Yu., MD,b. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 28 March-3 April; 395(10229): 1054–1062.
- [8] Shah Siddharth., Shah Kuldeep., Patel Siddharth B., Patel Foram S., Osman Mohammed., Velagapudi Poonam., Turagam Mohit K., Lakkireddy Dhanunjaya., Garg Jalaj.(2020). Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev*, 28(6), 295-302. doi:10.1097/CRD.0000000000000330
- [9] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38.
- [10] Simadibrata Daniel Martin., Lubis Anna Mira.(2020). D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*, 148(no definido), e202. doi:10.1017/S0950268820002022