

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

Dímero D y pronóstico de letalidad en pacientes diabéticos con COVID-19

D-dimer and prognosis of lethality in diabetic patients with COVID-19

Dímero D e prognóstico de letalidade em pacientes diabéticos com COVID-19

Silvana Nancy Orozco Alvarez ^I
orozco-silvana3721@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-5604-6505>

Narcisa Liliana Duran Avila ^{II}
narcisa.duran@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-6088-0551>

Correspondencia: orozco-silvana3721@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/09/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 26/11/2022

1. Licenciada en Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador.
2. Magíster en seguridad y salud ocupacional, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Postgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador.

Resumen

La crisis sanitaria generada por la enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19 debido a su rápida expansión y al poco conocimiento de este nuevo padecimiento, ocasionó la muerte de gran cantidad de personas en el mundo, razón por la que, los profesionales de salud se vieron en la tarea de identificar posibles factores de riesgo que permitan dar un pronóstico de la gravedad. El objetivo de este estudio fue analizar las concentraciones de dímero D y el pronóstico de letalidad en pacientes diabéticos con COVID-19. El estudio consistió en una investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió seleccionar bajo criterios de inclusión artículos publicados en los últimos años (2019-2022) relacionados al tema. Se evidencia una asociación en la alteración (hasta diez veces más su valor referencial) de las concentraciones séricas de dímero D y la mortalidad reportada, la cual se ubicó en 55,67% de los pacientes con diabetes mellitus y COVID-19. Los casos graves representaron el 19,7% en estos pacientes. El dímero D, además del TP y plaquetas tienen un valor pronóstico en los pacientes diabéticos con COVID-19, por lo que se valida su uso como biomarcador de severidad y letalidad en este grupo.

Palabras Claves: Coagulopatía; diabetes mellitus; mortalidad; pronóstico; SARS-CoV-2.

Abstract

The health crisis generated by the coronavirus disease 2019 or COVID-19 due to its rapid expansion and little knowledge of this new condition, caused the death of a large number of people in the world, which is why health professionals are They saw themselves in the task of identifying possible risk factors that allow a prognosis of severity. The objective of this study was to analyze the concentrations of D-dimer and the prognosis of lethality in diabetic patients with COVID-19. The study consisted of a documentary design investigation with a descriptive and exploratory nature which allowed the selection of articles published in recent years (2019-2022) related to the subject under inclusion criteria. An association is evidenced in the alteration (up to ten times its reference value) of serum D-dimer concentrations and reported mortality, which was located in 55.67% of patients with diabetes mellitus and COVID-19. Serious cases represented 19.7% in these patients. D-dimer, in addition to PT and platelets, have prognostic value in diabetic patients with COVID-19, therefore their use as a biomarker of severity and lethality in this group is validated.

Key Words: Coagulopathy; Mellitus diabetes; mortality; forecast; SARS-CoV-2.

Resumo

A crise de saúde gerada pela doença do coronavírus 2019 ou COVID-19, devido à sua rápida expansão e pouco conhecimento dessa nova condição, causou a morte de um grande número de pessoas no mundo, razão pela qual os profissionais de saúde se viram no tarefa de identificar possíveis fatores de risco que permitam um prognóstico de gravidade. O objetivo deste estudo foi analisar as concentrações de D-dímero e o prognóstico de letalidade em pacientes diabéticos com COVID-19. O estudo consistiu em uma investigação de desenho documental de natureza descritiva e exploratória que permitiu a seleção de artigos publicados nos últimos anos (2019-2022) relacionados ao tema sob critérios de inclusão. Evidencia-se associação na alteração (até dez vezes seu valor de referência) das concentrações séricas do dímero D e mortalidade relatada, que foi localizada em 55,67% dos pacientes com diabetes mellitus e COVID-19. Os casos graves representaram 19,7% nesses pacientes. D-dímero, além de PT e plaquetas, têm valor prognóstico em pacientes diabéticos com COVID-19, portanto, seu uso como biomarcador de gravidade e letalidade nesse grupo é validado.

Palavras-chave: Coagulopatia; diabetes mellitus; mortalidade; previsão; SARS-CoV-2.

Introducción

A finales de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, en China apareció una nueva infección respiratoria muy contagiosa designada enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19 (por sus siglas en inglés) causada por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), que se extendió rápidamente a muchos países y con crecimiento exponencial, razón por la que la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 marzo de 2020 la declara pandemia (World Health Organization, 2020). Asimismo, la OMS indica que existen grupos de riesgo que dada su alta vulnerabilidad requieren atención especializada ante la pandemia de COVID-19, entre estos los pacientes con comorbilidad de diabetes. Alrededor del 9,3% de la población mundial (463 millones) ha padecido esta enfermedad, cifras que se proyectan en ascenso para el año 2030 (10,2 %) y 2045 (10,9%) (Torres Criollo LM, 2020), (Torres, y otros, 2020).

Estudios sobre el curso clínico y factores de riesgo de mortalidad de pacientes hospitalizados por COVID-19 dan cuenta que los principales factores de riesgo de mal pronóstico son la edad avanzada, comorbilidades, linfopenia, niveles altos en escala de evaluación de fallo orgánico secuencial, dímero D (DD) mayor a 1ug/dl, insuficiencia respiratoria tipo I, sepsis, patología cardíaca, alcalosis, hipercalcemia, daño renal agudo y encefalopatía hipóxica. Se identificaron diferentes medios para determinar el grado de gravedad de la infección, más aún en pacientes con comorbilidades preexistentes, como la diabetes que afecta su sistema de coagulación y uno de los predictores de muertes es el nivel elevado del DD, que aumentan cinco veces más la probabilidad de muerte causa de esta nueva enfermedad (Torres, y otros, 2020), (Organización Mundial de la Salud., 2021).

A nivel mundial, los casos confirmados hasta el 2021, ascienden a 176'643.833. La cifra de mortalidad aproximada por COVID-19 es de 3,74 millones de personas. Siendo el continente americano el de mayor cantidad de fallecimientos con 1'808.880 muertes. Estados Unidos de América con 614.008 decesos. Brasil con 482.135 y México con 229.578 defunciones (4). Durante esta pandemia causada por SARS-CoV-2 existe poca evidencia con relación a varios aspectos de la enfermedad, como es el caso de la coagulopatía e interpretación de los niveles de dímero D, su asociación con la coagulación intravascular diseminada (CID) y la controversia en cuanto al beneficio de la anticoagulación. Tras la revisión sistemática de la bibliografía publicada hasta el momento, se ha evidenciado que el nivel de DD puede ser un predictor de gravedad, incluso de mortalidad. Sin embargo, la evidencia que respalda dicha asociación es de baja calidad y se necesitan más estudios con ajuste de factores de confusión para confirmarla (Moreno, Carbonell, Bodi, & Rodriguez, 2021). Un estudio en 140 pacientes con COVID-19, hospitalizados sugiere que la eosinopenia junto con la linfopenia puede ser un indicador potencial para el diagnóstico. Las enfermedades alérgicas, el asma y la EPOC no son factores de riesgo para la infección por SARS-CoV-2. La edad avanzada, el alto número de comorbilidades y las anormalidades de laboratorio más prominentes se asociaron con pacientes graves (Zhang JJ, 2020). Dentro de las comorbilidades, la diabetes mellitus se asocia con un riesgo significativo de complicaciones, estancias hospitalarias prolongadas y mortalidad en pacientes con COVID-19 (Nassar M, 2021).

Investigaciones sobre la presencia de factores de riesgo de progresión y pronóstico de la enfermedad en una serie de 174 pacientes confirmados con COVID-19 en Argentina. De estos, los que padecían diabetes presentaron un mayor riesgo de neumonía severa. Además, los pacientes con diabetes también se caracterizaron por tener valores más altos de marcadores de inflamación y coagulación comparados con los sujetos sin diabetes. Los datos bioquímicos mostraron además que los pacientes con diabetes tenían cifras más altas de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular y DD (Torres Criollo LM, 2020).

Un estudio de 138 pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19, un tercio de ellos tenía factores de riesgo como la diabetes y la mortalidad fue del 4,3% (Wang D, 2020). Asimismo, otro reporte evidenció que las principales comorbilidades de los casos fatales de COVID-19 incluyeron hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, infarto cerebral y bronquitis crónica (Deng & Peng, 2020). Por otra parte, un reporte de China que incluyó a 72.314 casos con COVID-19, demostró que la mortalidad incrementó en sujetos con diabetes, en comparación con aquellos que no tenían esta enfermedad. Los datos reportados sugieren que los pacientes con diabetes podrían tener mayor riesgo de desarrollar complicaciones cuando presentan esta infección (10) (Wu & McGoogan, 2020). No obstante, pareciera que la diabetes por sí sola no incrementa la susceptibilidad de los pacientes a las infecciones, sugieren que niveles altos de DD influyen en un peor pronóstico (Torres Criollo LM, 2020).

Las complicaciones en pacientes diabéticos con COVID-19 han demostrado ser de gran relevancia, dado que la diabetes conlleva a una mayor vulnerabilidad a enfermarse gravemente al infectarse por SARS-CoV-2. Al desarrollar COVID-19, es más difícil tratar las variaciones en los niveles de glucosa y las alteraciones propias de la diabetes, lo que complica la evolución intrahospitalaria y conduce a una recuperación más lenta. Las principales complicaciones de los pacientes diabéticos con COVID-19 son síndrome de distrés respiratorio severo y síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar, shock, insuficiencia respiratoria, colapso cardiopulmonar, neumonía grave, miocarditis, lesión renal aguda, daño pancreático, esto debido a mecanismos inmunológicos e hipoglucémicos que conllevan a un mayor riesgo de muerte (J A Barrionuevo Mejía, 2021). Por otro lado, debido a los cuadros de hipercoagulabilidad sanguínea presentados por pacientes con COVID-19, las pruebas de DD muestran la existencia de un aumento en sus niveles, lo que causa

una respuesta protrombótica, que predice un aumento gradual de la gravedad de la infección (Sáenz, Sierra, & Garcia, 2020).

Entre el 6-15% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen diabetes, edad avanzada, alteraciones del sistema inmune, enfermedades cardiovasculares y renales, a lo que la diabetes no parece ser un factor de riesgo por sí solo, sino más bien una comorbilidad muy importante. Tras analizar casos de gravedad y mortalidad de COVID-19 en pacientes diabéticos, hallaron niveles altos de DD como factor principal (Czupryniak, 2020). Los antecedentes encontrados demuestran la necesidad de realizar una revisión sistemática, con el propósito determinar las variables clínicas y paraclínicas predictoras de pronóstico en pacientes con COVID-19, su presentación clínica puede ser leve, moderada, incluso presentarse como un síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM) con desenlace fatal. La identificación de los factores pronósticos, tanto clínicos como paraclínicos, permitirá graduar el riesgo de los pacientes y controlar activamente la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, la presente investigación pretende estudiar dicha problemática, realizando un análisis de las concentraciones de DD y su relación con el pronóstico de letalidad en pacientes diabéticos con COVID-19. Con el propósito de dar respuesta a través de la recopilación de información actualizada a 2 preguntas de interés: ¿Las concentraciones de Dímero D se asocian con el pronóstico de pacientes diabéticos con COVID-19? Y ¿La CID en los pacientes con diabetes mellitus y COVID-19 se asocia a mayor mortalidad?

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio

Investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió seleccionar artículos relacionados al tema, donde los autores exponen los resultados obtenidos del mismo, logrando así obtener un conocimiento amplio con respecto al dímero D y el pronóstico de letalidad en pacientes diabéticos con COVID-19.

Alcance del estudio

Este estudio por su naturaleza es de alcance descriptivo.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas como PubMed, SciELO, Elsevier, OMS, Redalyc, y reportes de salud. Se utilizaron los términos MeSH: “dímero D”, “diabéticos”, “COVID-19”, “pronóstico”, “letalidad”. Se emplearon operadores booleanos “and”, “or”, dado que el interés fue buscar información sobre el dímero D y pronóstico de letalidad en pacientes diabéticos con COVID-19.

Criterios de inclusión y exclusión

Para la recolección de información se han incluido las siguientes tipologías: artículos a texto completo, de revisión, originales, metaanálisis, textos de divulgación científica; páginas oficiales OMS y referentes al tema de investigación, considerando países a nivel mundial, publicados en un periodo comprendido entre los años 2019 al 2022, artículos sin restricción de idioma con el fin brindar información actualizada. Se excluyeron las tipologías de artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, comentarios, opiniones, perspectivas, guías clínicas, resúmenes o actas de congresos.

Proceso de selección y síntesis de la información

En la selección inicial se incluyeron 329 artículos de las bases de datos antes mencionadas y aplicando selección por variables resultaron 150 y al aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 106 artículos que se relacionan en esta revisión. Una vez seleccionados los artículos, todos ellos fueron evaluados de manera independiente en cuanto a características básicas de publicación, de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones. Cuando durante la revisión hubo dudas para su inclusión, se dio paso a la revisión del texto completo del documento (75) (Figura 1).

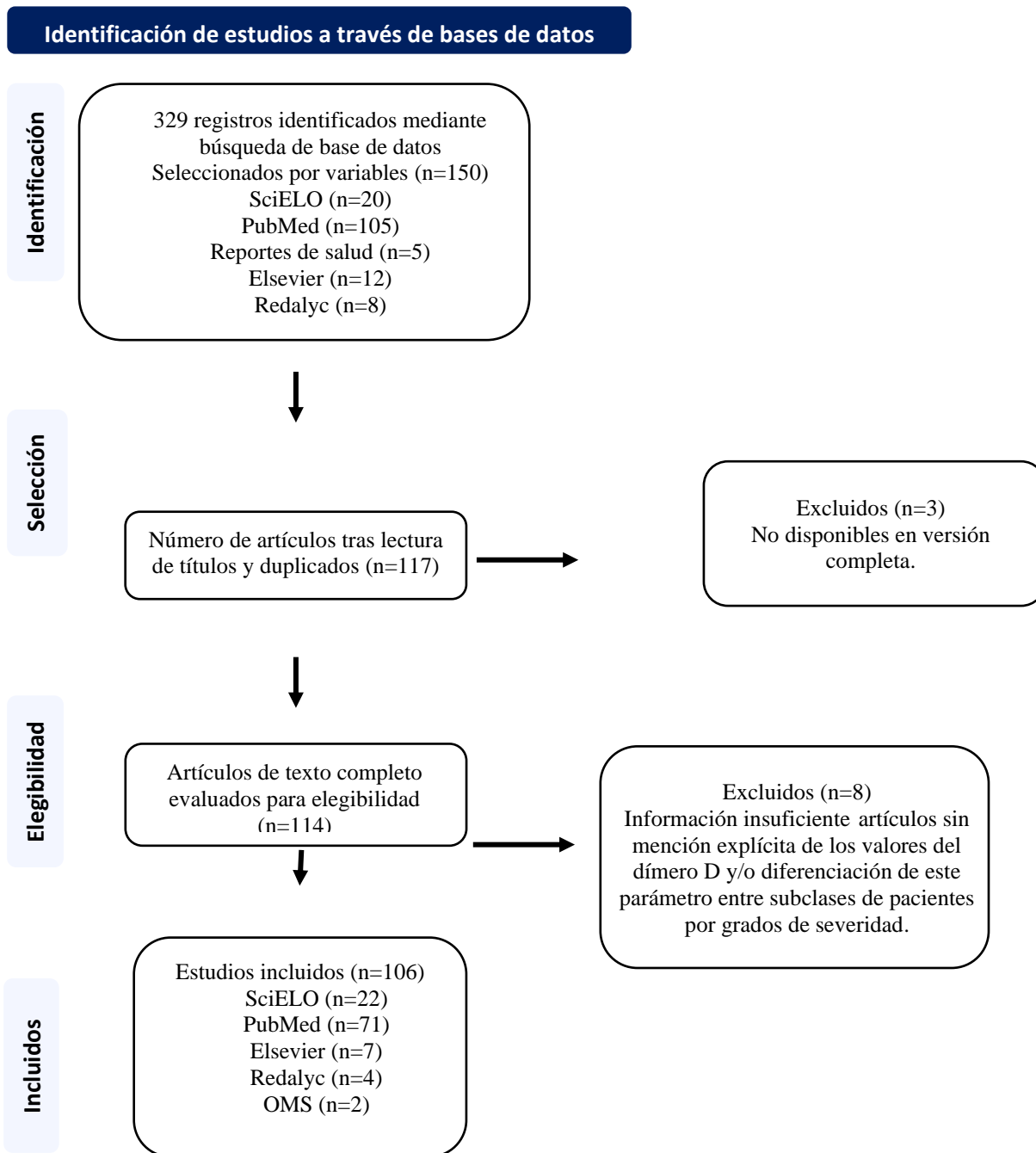
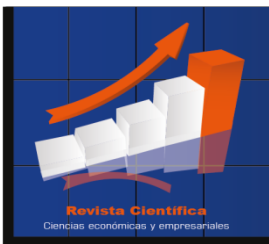


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA utilizado para la selección de artículos. Estrategia de búsqueda y selección del material científico para el desarrollo de la revisión (75).

RESULTADOS

Con la finalidad de evidenciar las concentraciones de dímero D en los pacientes con diabetes mellitus e infectados con COVID-19, se seleccionó un total de 18 artículos científicos que demuestran según los valores de referencia utilizados por cada grupo de autores y en ocho países del mundo que las concentraciones de dímero D se mostraron incrementadas en los pacientes con diabetes y con infección por SARS-CoV-2, a excepción del estudio realizado en China en el 2021, donde las concentraciones se encontraron dentro del rango de referencia en 407 pacientes diabéticos con COVID-19, sin embargo, en otros estudios realizados en el mismo país, se observó la tendencia encontrada en el resto del mundo (Tabla 1).

Autor	Año	País	n	Niveles dímero D	Valores de referencia
Tang y col. (62)	2020	China	120	0,77 – 5,27 µg/mL	<0,5 µg/mL
Huang y col. (77)	2020	China	118	0,6 – 14,4 mg/L	0,005 mg/L
Zheng y col. (78)	2020	China	109	0,23 – 17,70 µg/mL	<0,5 µg/mL
Spiezia y col. (79)	2020	Italia	98	5,343 ± 2,099 ng/L	0,5 ng/L
Cummings y col. (80)	2020	Estados Unidos	78	0,9 – 3,5 µg/mL	< 0,5 µg/mL
Yu y col. (81)	2020	China	211	≥0,5 mg/L	< 0,5 mg/L
Guo y col. (82)	2020	China	37	0,83-2,11 µg/L	< 0,5 µg/L
Calvisi y col. (83)	2021	Italia	39	>0,5 µg/mL	< 0,5 µg/mL
Alsayer y col (84)	2021	Arabia Saudita	165	0,11-20,0 µg/mL	< 0,5 µg/mL
Badedi y col. (85)	2021	Arabia Saudita	214	2,5–13,0 µg/mL	< 0,5 µg/mL



Martínez-Murillo y col. (86)	2021	México	233	868–3060,7 ng/mL	500 ng/mL
Ahmed y col. (87)	2021	Arabia Saudita	150	0,9 ± 0,05 µg/mL	< 0,5 µg/mL
Cheng y col. (88)	2021	China	407	0,03–0,40 µg/mL	< 0,5 µg/mL
Ciardullo y col. (89)	2021	Italia	373	3,76 ± 10,60 mg/L	< 0,5 mg/L
Fox y col. (90)	2021	Estados Unidos	375	1,06–3,49 mg/L	< 0,5 mg/L
Shrestha y col. (91)	2021	Estados Unidos	147	0,82–5,075 mg/L	< 0,5 mg/L
Sutter y col. (92)	2021	Francia	1206	0,36–1,75 mg/L	< 0,5 mg/L
Tomar y col. (93)	2021	India	39	0,28–2,06 mg/L	< 0,5 mg/L

Tabla 1. Concentraciones de dímero D en pacientes con diabetes mellitus y COVID-19.

Al clasificar por grado de severidad de la COVID-19 a los pacientes con diabetes mellitus estudiados en siete países, se puede observar en la tabla 2 que las investigaciones consultadas (n:10) evidencian que en un total de 60.835 casos de COVID-19 en pacientes afectados por diabetes mellitus, el 24,19% fueron considerados en grado moderado de severidad de la infección, mientras que 19,77% de ellos requirieron cuidados críticos por considerarse infecciones graves. El porcentaje de casos moderados del 100% estudiado varió en un rango de 6,6% hasta un máximo de 79,8%; mientras que los casos graves variaron del 3,93% al 42,9%. Es de destacar que en las series de casos más pequeñas se observaron los mayores porcentajes.

Autor	Año	País	n	Casos moderados n (%)	Casos graves n (%)
Caballero y col. (94)	2020	Colombia	509	100 (19,65)	126 (24,75)
Zhou y col. (52)	2020	China	191	33 (17,28)	60 (31,41)
Richardson y col. (95)	2020	Estados Unidos	5.700	1.209 (21,21)	1.600 (28,07)
Martos y col. (96)	2020	España	96	30 (31,25)	32 (33,33)
Niquini y col. (97)	2020	Brasil	52.345	13.010 (24,85)	10.025 (19,15)
Cheng y col. (88)	2021	China	407	27 (6,63)	16 (3,93)
Sutter y col. (92)	2021	Francia	1206	185 (15,3)	108 (8,95)
Shang y col. (98)	2021	China	84	67 (79,8)	17 (20,2)
Shrestha y col. (91)	2021	Estados Unidos	147	32 (21,8)	23 (31,5)
Ahmed y col. (87)	2021	Arabia Saudita	150	29 (57,1)	21 (42,9)
TOTAL			60.835	14.722 (24,19)	12.028 (19,77)

Tabla 2. Estratificación por grado de severidad de la COVID-19 en los pacientes con diabetes mellitus.

Para establecer la frecuencia de mortalidad en los pacientes diabéticos con COVID-19 se seleccionaron diez investigaciones de siete países diferentes de las que se compilaron evidencias de 59.537 pacientes, de los cuales 33.148, que corresponde a una frecuencia encontrada del 55,7% de mortalidad en estos pacientes. La frecuencia mortalidad se ubicó en un rango de 10,8% hasta el 73,9% en los grupos evaluados, sin embargo, a excepción de un estudio realizado en China, el resto de los estudios evidenció una mortalidad por encima del 30% en todas las series de casos investigadas (Tabla 3).

Autor	Año	País	n	Mortalidad n (%)
Guo y col. (87)	2020	China	37	4 (10,8)
Yu y col. (81)	2020	China	211	69 (32,6)
Caballero y col. (94)	2020	Colombia	509	283 (55,6)
Zhou y col. (52)	2020	China	191	98 (51,3)
Richardson y col. (95)	2020	Estados Unidos	5.700	2.891 (50,7)
Martos y col. (96)	2020	España	96	34 (35,4)
Niquini y col. (97)	2020	Brasil	52.345	29.310 (55,9)
Alsayer y col. (84)	2021	Arabia Saudita	165	122 (73,9)
Badedi y col. (85)	2021	Arabia Saudita	214	304 (70,4)
Ciardullo y col. (89)	2021	Italia	69	33 (47,82)
TOTAL			59.537	33.148 (55,7%)

Tabla 3. Frecuencia de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus y COVID-19.

Para documentar la asociación entre las concentraciones de dímero D y la frecuencia de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus y COVID-19, se escogieron 7 estudios en los que fue posible indagar las concentraciones de dímero D asociadas a una mayor mortalidad en este grupo de pacientes, en los que no solo se evaluaba este parámetro. Todas estas investigaciones reportan mortalidad incrementada asociada a concentraciones de dímero D por encima de los rangos de diferencias llegando a alcanzar concentraciones 10 veces más altas que los controles de sus respectivos estudios (Tabla 4). Se encontraron algunos reportes asociados inclusive a

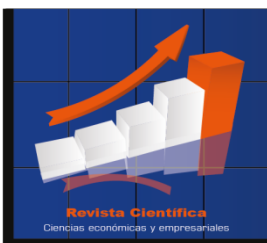
hiperglucemia en individuos no diabéticos al momento de adquirir la infección y en los cuales también se observó una mayor mortalidad, pero no fueron tabulados porque se seleccionaron solo los que tenían diabetes mellitus declarada al momento de la infección.

Autor	Año	País	n	Concentración dímero D	de Mortalidad n (%)
Tang y col. (62)	2020	China	120	0,77 – 5,27 ug/mL	72 (60)
Huang y col. (77)	2020	China	118	0,6 – 14,4 mg/L	61 (51,69)
Zheng y col. (78)	2020	China	109	0,23 – 17,7 ug/mL	73 (66,97)
Spiezia y col. (79)	2020	Italia	98	5,343 ± 2,099 ng/L	82 (83,67)
Cummings y col. (80)	2020	Estados Unidos	78	0,9 – 3,5 ug/mL	56 (71,79)
Shrestha y col. (91)	2021	Estados Unidos	147	0,82–5,075 mg/L	19 (26,0)
Ramírez-Plascencia y col. (99)	2022	México	66	2039 ± 1750,2 ng/mL	28 (42,4)
TOTAL			736		391 (53,13)

Tabla 4. Evidencia de asociación entre concentraciones de dímero D y la frecuencia de mortalidad en pacientes diabéticos con COVID-19.

DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica sistemática se evalúan datos de pacientes con diabetes mellitus que enfermaron de COVID-19, en los que se asocian las concentraciones de dímero D y se asocia a mortalidad y a la severidad de la infección. Para ello se seleccionaron 99 artículos independientes desde enero de 2020 hasta mayo de 2022, que informaron el efecto de indicadores de coagulación como el dímero D en 60.835 pacientes con diabetes mellitus y con COVID-19. Este estudio resume el valor pronóstico del dímero D en pacientes diabéticos dado que ha sido muy controversial el



papel que ha jugado este biomarcador de acuerdo a la severidad de la COVID-19, destacándose que la diabetes mellitus en la mayoría de las investigaciones se ha evaluado como una de las comorbilidades de mayor riesgo a desarrollar enfermedad severa y no como una condición previa que favorece un entorno inflamatorio previo a la infección. De hecho, recientemente se ha puesto de manifiesto una posible asociación entre la infección por el SARS-CoV-2, que causa la COVID-19 y el desarrollo de diabetes (100).

Las observaciones iniciales encontraron que los pacientes diabéticos con COVID-19 en comparación con los pacientes no diabéticos, tenían una mayor concentración de DD, evidenciadas por varios estudios que refieren valores de DD hasta diez veces mayores que los controles (Muhammad R, 2022), (Ahmed AS, 2021), (Ciardullo S, 2021), (Tomar BS, 2021), a este respecto llama la atención los resultados de Cheng y col. (Cheng X, 2021) en China realizado en el 2021 en un grupo de 407 pacientes, en los cuales se encontraron concentraciones de DD dentro del rango de referencia probablemente porque eran niveles basales de los pacientes diabéticos bajo tratamiento con metformina o insulina tanto en el uso previo al ingreso como en el hospital.

Varios estudios clínicos han evaluado el impacto de parámetros, los mismos que fueron planteados como biomarcadores para un rápido diagnóstico y un excelente manejo del paciente, entre ellos el DD, que de acuerdo, a los resultados de las investigaciones realizadas se evidencia una correlación en la alteración de los valores de DD y la severidad de la COVID-19, hallazgos que han sido validados con esta investigación, dado que un gran número de estudios (Oudkerk M, 2020), (Ahmed AS, 2021), (Cheng X, 2021), (Shrestha E, 2021), (Caballero AE, 2020), (Shang J, 2021) han demostrado que los niveles de dímero D son significativamente más altos en pacientes con COVID-19 que no sobreviven o que tienen mayor gravedad que en pacientes con COVID-19 leve y ante la presencia de la diabetes mellitus esta situación empeora. Esto refleja el estado de hipercoagulabilidad ya descrito por otros autores como Liao y col. (2020)

Al clasificar por grado de severidad de la COVID-19 estudiados en siete países, se pudo evidenciar en un total de 60.835 casos de esta infección en pacientes afectados por diabetes mellitus, el 24,19% fueron considerados en grado moderado de severidad de la infección, mientras que 19,77% de ellos requirieron cuidados críticos por considerarse infecciones graves. No obstante, fue evidente en todos los estudios realizados en el año 2020 (Grajales JL, 2020), (Caballero AE, 2020), (Martos

Pérez F, 2021), un mayor número de casos graves a excepción del estudio de Niquini y col. (Niquini RP, 2020) realizado en Brasil, situación que comenzó a cambiar en el año 2021 donde los casos de mayor severidad comenzaron a descender (Cheng X, 2021), (Sutter W, 2021), (Shang J, 2021) posiblemente por un mayor conocimiento de la enfermedad emergente y el manejo terapéutico, así como el uso de biomarcadores, dentro de los cuales el DD, unido al monitoreo de las principales comorbilidades en pacientes críticos e intubados por COVID-19 como fueron hipertensión, diabetes y obesidad (Ramírez-Plascencia LE, 2022), por lo cual se deben priorizar en futuras investigaciones.

Estudios previos han revelado que diferentes parámetros posiblemente estaban asociados con la severidad y mortalidad en pacientes que requirieron intubación debido a COVID-19. Estos fueron la edad, el dímero D y LDH, así como la presencia de obesidad. Por tanto, el dímero D es un biomarcador fuertemente correlacionado con enfermedades asociadas con la hemostasia, como el tromboembolismo venoso (TEV) (Varikasuvu SR, 2021).

Asimismo, es conocido que las comorbilidades como la hipertensión, la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular, se asocian con frecuencia con la diabetes mellitus y todas se han relacionado con una mayor probabilidad de consecuencias catastróficas de la COVID-19 (Mata-Cases M, 2019), (Itu ZT, 2022). En este estudio se corroboran estos hallazgos y se centró toda la atención a la diabetes mellitus como condición comórbida en los pacientes con la COVID-19, dado los antecedentes conocidos hasta ahora, descartando los individuos con hiperglucemia *de novo* por afectación directa de las células pancreáticas o por haber tenido la condición de prediabetes. En última instancia, se ha demostrado que la diabetes, causa una enfermedad más grave y peores resultados.

Los estudios muestran una serie de 59.537 pacientes diabéticos con COVID-19, con mayor mortalidad en orden descendente en Arabia Saudita, (Alsayer RM, 2021), (Badedi M, 2021), Brasil (Niquini RP, 2020), Colombia (Caballero AE, 2020) y Estados Unidos (Richardson S, 2020); adicionalmente se evidenció una frecuencia de mortalidad global del 55,7%, en concordancia a los resultados de estudios previos donde el impacto de mortalidad en estos pacientes ha sido excesivamente alto, en virtud que los pacientes diabéticos con COVID-19 son más susceptibles a la disfunción de la coagulación y la tormenta inflamatoria, tal como lo demuestran los resultados de Shang y col. (Shang J, 2021) y los de Huang y col. (Huang C, 2020)

Los resultados de las investigaciones seleccionadas por ser estudios en los que fue posible indagar las concentraciones de dímero D asociadas a una mayor mortalidad en un grupo de pacientes con diabetes mellitus y COVID-19, comprueban una relación en la alteración de los valores de DD traducidos en concentraciones significativa y marcadamente incrementadas de este biomarcador con una frecuencia de letalidad del 53,1%. Estos hallazgos concuerdan con Dessie y col. (Dessie ZG, 2021) y Corona y col. (Corona G, 2021) quienes demostraron en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus una tasa de mortalidad ponderada de 1,822 veces mayor que en pacientes no diabéticos. Aunque hay que tomar en cuenta algunos estudios que demuestran que los pacientes sin diabetes mellitus graves por COVID-19 también exhibieron letalidad de un 37% en comparación con pacientes menos graves (Debi H, 2022), (Gogate N, 2021).

Este estudio coincide, en que el dímero D es un biomarcador asociado a mortalidad en pacientes con COVID-19 y que la condición de diabetes es un factor de riesgo independiente para el pronóstico de la COVID-19. Se debe prestar más atención a la prevención y el tratamiento de los pacientes diabéticos, especialmente aquellos que requieren terapia con insulina. En esta investigación documental se evidenció que la concentración de dímero D en pacientes diabéticos fue significativamente alta relacionada a una mayor frecuencia de mortalidad, lo que indica que los pacientes diabéticos con COVID-19 tienen más probabilidades de desarrollar un estado protrombótico hipercoagulable que amerita pautas especiales de atención, prevención y tratamiento de dicha condición. Claramente, se necesitan investigaciones y esfuerzos para establecer el perfil de los pacientes con COVID-19 con mayor riesgo de eventos trombóticos para guiar enfoques clínicos y terapéuticos mejorados y aumentar las posibilidades de supervivencia de los pacientes hospitalizados.

CONCLUSIONES

Del análisis de los resultados se evidencia que las concentraciones de dímero D son sensibles a los cambios protrombóticos y de hipercoagulación en pacientes con COVID-19, más acentuados en pacientes con Diabetes mellitus, donde estos valores pueden alcanzar hasta diez veces su valor referencial

Las investigaciones demuestran que en pacientes diabéticos la severidad es mayor que en pacientes sin comorbilidades y COVID-19, sin embargo, en su mayoría resultaron casos de severidad moderada.

En cuanto a la mortalidad es indiscutible que la frecuencia observada en pacientes con diabetes mellitus y COVID-19 es significativamente superior a los pacientes no diabéticos, de hecho, es la comorbilidad de mayor riesgo junto a la hipertensión arterial, la edad y la obesidad, aunque estas condiciones patológicas también están relacionadas a la diabetes mellitus, independientemente de la COVID-19. Se evidencia asimismo una disminución de la mortalidad actual en comparación al inicio de la pandemia.

Las altas concentraciones séricas de dímero D asociadas a los pacientes con diabetes mellitus y a una mayor mortalidad desde niveles de severidad moderado a grave validan el valor pronóstico de este biomarcador por lo que se recomienda profundizar su estudio y monitoreo en estadios tempranos o leves de la infección y en otros grupos de pacientes con hipertensión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedad renal crónica y cáncer activo, dado que también son vulnerables y requieren atención en los eventos tromboembólicos de la COVID-19.

Referencias

1. Ahmed AS, A. W.-N. (2021). Chigurupati S, Elgharabawy RM. Factors Affecting the Incidence, Progression, and Severity of COVID-19 in Type 1 Diabetes Mellitus. . Biomed Res Int.
2. Alsayer RM, A. H. (2021). Clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 mortality in Saudi Arabia. . Saudi Med J. , 1083-1094.
3. Badedi M, D. H. (2021). Epidemiological and Clinical Characteristics of Deceased COVID-19 Patients. Int J Gen Med.
4. Caballero AE, C. A. (2020). COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus. J Diabetes Complications., 34. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jdiacomp.2020.107671>
5. Cheng X, X. S. (2021). Effects of metformin, insulin on COVID-19 patients with pre-existed type 2 diabetes: A multicentral retrospective study. . Life Sci.

6. Ciardullo S, Z. F. (2021). Impact of diabetes on COVID-19-related in-hospital mortality: a retrospective study from Northern Italy. . J Endocrinol Invest.
7. Corona G, P. A. (2021). Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. Rev Endocr Metab Disord. .
8. Czupryniak, L. (2020). Diabetes mellitus e infección por SARS-CoV-2: riesgo, curso e indicaciones de actuación. Rev Médica Empendium., 41–5. <https://empendium.com/manualmibe/COVID19/238194,diabetes-mellitus-e-infeccion-por-sars-cov-2-riesgo-curso-e-indicaciones-de-actuacion>
9. Debi H, I. Z. (2022). Association of serum C-reactive protein (CRP) and D-dimer concentration on the severity of COVID-19 cases with or without diabetes: a systematic review and meta-analysis. . Expert Rev Endocrinol Metab., 83-93. <https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2002146>.
10. Deng, S. Q., & Peng, H. (2020). Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. . J Clin Med. . <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>
11. Dessie ZG, Z. T. (2021). Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. . BMC Infect Dis. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>
12. Gogate N, L. D. (2021). COVID-19 biomarkers and their overlap with comorbidities in a disease biomarker data model. . Brief Bioinform.
13. Grajales JL, A.-H. N.-H.-L. (2020). COVID-19 y diabetes. Retos, Implicaciones y manejo durante la pandemia. . CES Med.
14. Huang C, W. Y. (2020). features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. [https://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736\(20\)30183-5](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736(20)30183-5)
15. Itu ZT, A. M. (2022). Association of serum C-reactive protein (CRP) and D-dimer concentration on the severity of COVID-19 cases with or without diabetes: a systematic review and meta-analysis. . Expert Rev Endocrinol Metab, 83-93.
16. J A Barrionuevo Mejía, G. L. (2021). Complicaciones en pacientes diabeticos con COVID-19. Enfermería Investig, 46. <http://dx.doi.org/10.31243/ei.uta.v6i5.963.2021>

17. Liao D, Z. F. (2020). Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. . *Lancet Haematol.*
18. Martos Pérez F, L. d. (2021). Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general hospital. *Rev Clin Esp.*
19. Mata-Cases M, F.-N. J. (2019). Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open.*
20. Moreno, G., Carbonell, R., Bodi, A., & Rodriguez, A. (2021). Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Medicina Intensiva*, 45(1), 42-55.
21. Muhammad R, O. R. (2022). Clinical Characteristics and Predictors of Mortality in Minority Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *J Racial Ethn Health Disparities.*
22. Nassar M, D. A. (2021). Diabetes Mellitus and COVID-19: Review Article. . *Diabetes Metab Syndr.* <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102268>
23. Niquini RP, L. R. (2020). Description and comparison of demographic characteristics and comorbidities in SARI from COVID-19, SARI from influenza, and the Brazilian general population. . *Cad Saude Publica.*
24. Organización Mundial de la Salud. (2021). Nuevo coronavirus 2019. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019%0>
25. Oudkerk M, B. H. (2020). Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: Report of the national institute for public health of the Netherlands. . *Radiology.* .
26. Ramírez-Plascencia LE, V.-L. A.-M.-V.-I.-F. (2022). Factors Possibly Associated with Mortality in Intubated COVID-19 Patients: A Retrospective Study. . *Pathogens.* .
27. Richardson S, H. J. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. . *JAMA.* .
28. Sáenz, Sierra, & Garcia. (2020). Predictores se Mortalidad en Pacientes con COVID-19. *Archivos de Medicina*, 16(26).

29. Shang J, W. Q. (2021). The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. . Am J Med. . <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.033>.
30. Shrestha E, C. M. (2021). Type 2 diabetes is associated with increased risk of critical respiratory illness in patients COVID-19 in a community hospital. . Obes Med. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100316>.
31. Sutter W, D. B. (2021). Critical COVID-19 France Investigators Et al. Association of diabetes and outcomes in patients with COVID-19: Propensity score-matched analyses from a French retrospective cohort. . Diabetes Metab.
32. Tomar BS, S. M. (2021). NIMS COVID 19 Investigator Group. Prevalence of Symptoms in Patients Discharged from COVID Care Facility of NIMS Hospital: Is RT PCR Negativity Truly Reflecting Recovery? A Single-Centre Observational Study. Int J Gen Med.
33. Torres Criollo LM, R. C. (2020). Variables clínicas y paraclínicas predictoras de pronóstico en pacientes con COVID- 19: Revisión Sistemática. Arch Venez Farmacol y Ter., 667–74. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4256990>
34. Torres, M., Caracas-Portillo, N. A., Peña-Aparicio, B., Juárez-Rojas, J. G., Medina, A. X., & Martínez, M. d. (2020). Infección por coronavirus en pacientes con diabetes. Cardiovascular and Metabolic Science.
35. Varikasuvu SR, V. S. (2021). Markers of coagulation dysfunction and inflammation in diabetic and non-diabetic COVID-19. J Thromb Thrombolysis.
36. Wang D, H. B. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585). , 1061-1069.
37. World Health Organization. (2020). WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
38. Wu, W., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Outbreak in China: Summary of a Report of 72314

Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [Internet]., 1239–42.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

39. Zhang JJ, D. X. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), 1730-1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>. PMID: 32077115.

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).