

## DÍMERO D como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes críticos diagnosticados de COVID-19.

D-DIMER as a predictor of severity and mortality in critically ill patients diagnosed with COVID-19.

Bryan Patricio Ortiz Encalada<sup>1</sup>, Juan Guillermo López Tinitana<sup>2</sup>, Tatiana Lisseth Quiridunbay Pasato<sup>3</sup>, Andrea Carolina Yépez Idrovo<sup>4</sup>

1, 3 y 4 Estudiante de Medicina, Matriz Cuenca, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

2 Docente de la Carrera de Medicina, Matriz Cuenca, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

✉ Contacto de correspondencia: Bryan Patricio Ortiz Encalada bryano1499@gmail.com

### RESUMEN

Covid-19 es una enfermedad viral transmisible que actualmente se ha convertido en una pandemia a nivel mundial, generando problemas leves y graves a nivel respiratorio, cardíaco, neurológico, entre otros. Fue descubierto en Wuhan China y hasta el momento existe vacuna para este virus, sin embargo, siguen existiendo casos de rebrotes de Covid-19. Asimismo, se ha observado que pacientes con valores de dímero D altos son pacientes con peor pronóstico y con alta probabilidad de mortalidad.

De esta forma el objetivo de esta investigación es determinar la utilidad clínica del dímero D como predictor de mortalidad en pacientes críticos diagnosticados de Covid-19. El presente documento es un estudio descriptivo de tipo revisión bibliográfica narrativa. Se obtuvo la información de bases de datos como, Science Direct, Pubmed y Scopus, en idioma español e inglés, limitado al 2021.

Se pretenderá establecer la utilidad de valores de dímero D por encima de 0.5 ug/ml como predictor de mortalidad en pacientes diagnosticados de Covid-19 con la sospecha de presentar eventos trombóticos que ponen en riesgo la vida del paciente. Finalmente, gracias al estudio realizado se llegó a determinar que valores por encima de 0.5 ug/ml y hasta incluso 5 o 6 veces por encima de lo normal generan valores de gravedad y mortalidad respectivamente. Por ello es importante determinar, valores de dímero D en pacientes críticos.

**Palabras clave:** coagulación, coronavirus, Dímero D, mortalidad.

#### Cómo citar:

Ortiz Encalada, B. P., López Tinitana, J. G., Quiridunbay Pasato, T. L., & Yépez Idrovo, A. C. DÍMERO D como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes críticos diagnosticados de COVID-19. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(2). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i2.604>

### ABSTRACT

Covid-19 is a transmissible viral disease that has now become a worldwide pandemic, causing mild and severe respiratory, cardiac, neurological and other problems. It was discovered in Wuhan China and so far there is a vaccine for this virus, however, there are still cases of Covid-19 outbreaks. Likewise, it has been observed that patients with high D-dimer values are patients with worse prognosis and high probability of mortality.

**Recibido:** 28/Dic/2022

**Aceptado:** 19/May/2023

**Publicado:** 15/Jun/2023



Thus, the aim of this research is to determine the clinical usefulness of D-dimer as a predictor of mortality in critically ill patients diagnosed with COVID-19. The present document is a descriptive study of narrative literature review type. In this way and in order to fulfill the objective, information was obtained from databases such as Science Direct, Pubmed and Scopus, in Spanish and English, research limited to 2021.

Thus, the aim is to establish the usefulness of D-dimer values above 0.5 ug/ml as a predictor of mortality in patients who have been diagnosed with Covid-19 with the suspicion of presenting thrombotic events that put the patient's life at risk. Finally, thanks to the study carried, it was determined that values above 0.5 ug/ml and even 5 or 6 times above normal generate values of severity and mortality, respectively. Therefore, it is important to determine D-dimer values at admission.

**Keywords: coagulation, coronavirus, D-dimer, mortality.**

## INTRODUCCIÓN

El año 2019 ha sido el inicio de un reto muy grande para el sistema de salud en el mundo, esto generado por el brote de un virus conocido como SARS-COV-2, convertido en una pandemia (1-3). Al ser un nuevo virus, con múltiples manifestaciones, con diferentes formas de presentación ha generado que el sistema de salud no pueda entender cómo en realidad se presenta fisiopatológicamente dentro del cuerpo humano, lo que ha conllevado al aumento de pacientes críticos ingresados a UCI y que muchos de los contagiados pierdan la vida (1-3).

Esta incertidumbre sumada a la alta tasa de mortalidad ha provocado que en todos los centros hospitalarios se dé tratamiento sin conocer cómo se maneja el virus dentro del organismo. A medida que transcurre la pandemia se supo cómo determinar si un paciente tiene o no covid-19 ya sea con pruebas de laboratorio o por la sintomatología propia de una infección del sistema respiratorio. Sin embargo la mortalidad aumentó por el contagio de este virus por lo que se trataba de buscar métodos predictores del estado de gravedad asociados con la mortalidad (5). De acuerdo con ello surge una interrogante: ¿cómo se puede determinar si un paciente tiene riesgo alto de mortalidad?

La respuesta a la pregunta del apartado anterior radica en la importancia que ha cobrado el marcador dímero D en los pacientes con diagnóstico de covid-19 (4,5). Este marcador es un producto de degradación de la fibrina, útil para el diagnóstico de problemas tromboticos en las personas, por consiguiente, un dímero D alto, ha sido marcador predictivo de mortalidad en los pacientes con covid-19. Varios estudios concuerdan en valores por encima de 0.5 ug/ml son peligrosos y altamente mortales en los pacientes con covid-19 (5).

Los trastornos de la coagulación; como la tromboembolia pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) entre otros trastornos de la coagulación han sido determinantes en los pacientes con Covid-19, es decir pacientes que presentaban este tipo de trastornos tenían alto riesgo de perder la vida (6,7) . Es por eso que el marcador mencionado con anterioridad juega un papel importante a la hora de valorar un paciente infectado. Dímero D actúa de manera independiente y es el marcador que con mayor frecuencia se ha encontrado elevado en los pacientes críticos que han perdido la vida (7).

Finalmente es importante mencionar que la presente revisión bibliográfica tiene a fin determinar la utilidad del dímero D como marcador predictor de mortalidad en pacientes críticos diagnosticados de Covid-19 (8). Este estudio es de gran relevancia, puesto que al recopilar información de este nivel ayudará al profesional de la salud a realizar un diagnóstico adecuado, precoz, clasificar a pacientes con alto riesgo de mortalidad, y contrarrestar esta situación, logrando mantener al paciente estable reduciendo el riesgo de complicaciones y mortalidad (8).

## MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño del estudio se basa en una revisión bibliográfica narrativa.

Para la obtención de los resultados se eligieron 24 escritos bibliográficos indexados en bases de datos como PubMed, ScienceDirect y Scopus, artículos en inglés y español, publicados en un rango de tiempo desde el 1 de enero del 2021 hasta el 31 de diciembre del mismo año. Se consideraron revisiones sistémicas, metaanálisis y revisiones bibliográficas para la realización de la presente investigación.

Los criterios de inclusión de artículos se basaron en el tratamiento de “Dímero D en la evaluación de pacientes Covid-19” y aquellos que obedezcan a los criterios de elegibilidad.

Se excluyeron los textos repetidos e incompletos, de igual forma aquellos que no se relacionaban con el tema en cuestión.

Las fuentes de información fueron las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Scopus.

Se usó palabras claves descritas en DeCS/MeSH. Se buscó términos como: “Dimero-d”, “coronavirus”, “coagulación” y “mortalidad”, teniendo además su equivalente de los descriptores en lengua inglesa: “D-dimer”, “coagulation”, “mortality”, “coronavirus” estos descriptores fueron conectados mediante los operadores booleanos AND, obteniendo la expresión: “D-dimer” AND “coagulation” AND “coronavirus” AND “mortality”.

Luego de la selección de los artículos se procedió a analizar cada resumen de los artículos con la finalidad de comprobar si la información cumple con los criterios de inclusión. Así mismo se analizaron los resultados de cada artículo teniendo en cuenta los filtros propuestos al principio para obtener la información necesaria para este estudio.

## Resultados

En esta revisión bibliográfica se lograron recopilar 245 artículos de las bases de datos, Pubmed, Scopus y ScienceDirect durante el rango de tiempo correspondiente del 01 de enero del al 31 de diciembre de 2021. Se encontraron 15 artículos duplicados que fueron eliminados, 12 artículos fueron eliminados por criterios de automatización y 20 fueron eliminados debido a que no cumplían con los criterios de elegibilidad, lo cual originó un total de 198 artículos elegidos como cribados. Luego de ello se eliminaron 50 por no tener resultados claros, incompletos, eliminados por el título, entre otros. Se eliminaron 100 artículos con información irrelevante y no acorde con los objetivos de la revisión bibliográfica.

Finalmente se excluyeron 24 por resultados carentes de información, teniendo como producto 24 artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad propuestos en la metodología. De los 24 elegidos, 5 documentos se usaron para evaluar el impacto del dímero D en la gravedad de pacientes Covid-19 (Tabla 1). 12 se usaron para evaluar los valores de dímero D y la relación con la gravedad o mortalidad en pacientes Covid-19 (Tabla 2). Finalmente 7 artículos se eligieron para evaluar la asociación del Dímero D con la presencia de coagulopatía en pacientes Covid-19 (Tabla 3).

**Tabla 1.** Impacto del Dímero D en la gravedad de los pacientes con Covid-19.

Autor	Año de publicación	Diseño	Resultados obtenidos	
			Valor del Dímero D	Gravedad.
G. Moreno y cols (9).	2021	Revisión sistemática	X5	59.6%
Runzhen Zhao y cols (10).	2021	Revisión sistemática, metanálisis y metaregresión.	Hasta 35.7 ug/ml	Predictor de gravedad.
Sadia Taj y cols (11).	2021	Estudio retrospectivo	0.8 ug/ml	19,8 %
Rostami Mehrdad (12)	2021	Revisión sistemática y metanálisis	0,859 µg/ml	27,14%
Sayyideh Forough Hosseini y cols (13).	2021	Artículo de revisión.	Elevado	Predictor de gravedad.

Fuente: autoría propia (2023).

Tabla 2. valores de dímero D y su relación con la gravedad y mortalidad en pacientes con Covid-19.

Autor	Año de publicación	Diseño	Valores de dímero D	
			Gravedad	Mortalidad
Preeti Malik y cols (14).	2021	Revisión sistemática y metanálisis.	≥0,5 ug/ml	3-5 Veces mayor que el valor normal.
EH Taylor (15).	2021	Revisión sistemática y metanálisis	alto	alto
Mandeep Singh Rahi y cols (16).	2021	Revisión bibliográfica.	≥0,5 ug/ml	1.5 ug/ml
Joy John Mammen y cols (17).	2021	Ensayo controlado aleatorio	-	>1 ug/ml
Aakash Sheth (18).	2021	Revisión bibliográfica.	0.361-0.718 ug/ml	0.414-2.408 ug/ml
El Kaouini Abderrahim y cols (19).	2021	Estudio de cohorte.	-	>0.5 µg/ml
Asma Al (20).	2021	Estudio de cohorte observacional prospectivo	1,0 µg/ml	----
Manisha Khandait (21).	2021	Estudio observacional prospectivo	1 a 1.5 ug/mL	>2 ug/mL

Wang Zhang (22).	2021	Estudio observacional retrospectivo	> igual 1 ug/ml	> igual 4 ug/ml
Tooba Ghazanfari y cols (23).	2021	Artículo original	-	≥1 ug/ml
Viseslav popadic (24).	2021	Artículo original	-	>0.8 ug/ml
Antonin Trimaille (25).	2021	Artículo de revisión	3-6 veces el valor normal.	Más de 6 veces el valor normal

Fuente: autoría propia (2023).

**Tabla 3.** asociación del dímero D con la presencia de coagulopatía para el pronóstico de pacientes con Covid 19.

Autor	Año de publicación	Diseño	Resultados obtenidos		
			dímero D	Coagulopatía	%
Antonis S (26).	2021	Artículo de revisión.	Elevado o >6 ug/ml	TEV	15-30%
				EP	10-37%
				TVP	12-32%
Andrea T (27).	2021	Revisión de la literatura.	Dímero D tres a seis veces más elevado	TEV	16-37%
				EP	16%
				TVP	21-69%
Jieyun Zhu (28).	2021	Metanálisis	DD alto	TEV	25-40%
Guiling Xiang (29).	2021	Revisión sistemática y metanálisis	Por encima de lo normal	EP	20%
Li-yan Cui (30).	2021	Revisión sistémica y metanálisis	Alto	EP	-----
Michael McGettrick (31).	2021	Estudio nacional retrospectivo	Elevado	TEP	3.7-22%
Abdelilah E Rhalete (32).	2021	Serie de casos.	0.5-0.8 µg/ml	EP	59.52%

Fuente: autoría propia (2023).

## Discusión

Uno de los problemas a los que se enfrentó el sistema de salud a nivel mundial, aparte de ser Covid-19 una pandemia nueva, fue que sus manifestaciones son atípicas, no se conocía cuáles factores de riesgo, qué cuadro clínico, qué valores de laboratorio o qué muestras de imagen servirían para predecir la gravedad de pacientes que ingresan a los hospitales contagiados de Covid-19, es decir no se sabía a ciencia cierta el dato patognomónico para detectar en el paciente un mal pronóstico o su mortalidad. De acuerdo con ello la ciencia y la medicina a medida que avanzó la pandemia y el tiempo, fueron descubriendo muchos datos predictores de gravedad y mortalidad en pacientes Covid-19, uno de ellos el marcador Dímero D (13).

Con el desarrollo de esta investigación se logró determinar la importancia, el impacto y sobre todo los valores del Dímero D como predictor de mortalidad y gravedad en pacientes diagnosticados de Covid-19, se recolectaron varios datos y se evaluó cada uno de ellos para lograr correlacionar el marcador con lo establecido dentro de los objetivos propuestos en la investigación (11-18). El análisis de cada uno de los resultados obtenidos arrojó datos importantes, uno de ellos radica en lo que manifiesta G. Moreno y cols (9) sobre un dímero D 5 veces por encima del valor normal ( $<0.5$  ug/ml) como predictor de gravedad e incluso de mortalidad debido a la cantidad de valores que mencionan diferentes autores con diferentes medidas de laboratorio; sin embargo, se determinó, claro está, que el valor normal elevado 5 veces más corresponde a un factor de riesgo importante a la hora de determinar qué pacientes están graves y hasta qué pacientes pueden perder la vida (9).

Sadia Taj y cols (11), y Rostami Mehrdad (12) mencionan que un dímero D  $0.8$  ug/ml ofrecen datos de gravedad alrededor del 19 al 27%, otro valor diferente al mencionado anteriormente, lo cual no deja de generar controversia, sin embargo se toma en cuenta que son distintos estudios en diferente población lo que hace que los resultados arrojen datos distintos, es por ello que se tiene que tomar en cuenta el valor de referencia del dímero D para conocer que todo valor por encima del normal genera gravedad en pacientes Covid-19, en este caso estos autores arrojan datos de  $0.8$  ug/ml como valor que impacta en la gravedad de los pacientes críticos (11,12).

Así mismo, en otra investigación realizada por los autores Runzhen Zhao y cols (10) se recalca que valores del marcador de laboratorio en análisis de hasta  $35.7$  ug/ml es un fuerte indicador de gravedad en pacientes diagnosticados de Covid-19. Una vez más se observa que los valores de laboratorio varían mucho a la hora de predecir gravedad en pacientes Covid-19 cuyo marcador actúa por sí solo (10). Finalmente, Sayyideh Forough Hosseini y cols (13) en su investigación nos determina que un dímero D únicamente elevado por encima de lo normal es indicador de gravedad. Así pues, para todo paciente que llega a hospitalización o que sea ya un paciente crítico se debe pedir marcadores de coagulación como el dímero D ya que en todos los pacientes graves mostró un valor por encima de lo normal, indiferentemente de las unidades, la media, y el laboratorio que lo evalúa (13).

Se ha logrado además realizar una relación importante entre los valores de dímero D que presentan los pacientes diagnosticados de Covid-19 y la predicción de gravedad o de mortalidad que estos presentan. Así pues Preeti Malik y cols (14), Mandeep Singh Rahi y cols (16), y de igual forma Joy John Mammen y cols (17) concuerdan en que valores  $\geq 0,5$  ug/ml son predictores de gravedad, mientras que valores de hasta  $1.5$  ug/ml son predictores de mortalidad, es decir estos investigadores mencionan un pico máximo de gravedad y el comienzo de valores que predicen la mortalidad así pues, valores de  $0.5$  ug/ml hasta  $1.49$  ug/ml nos indican que el paciente está grave y valores de  $1.5$  ug/ml predicen la mortalidad del paciente (14-17). Por otra parte EH Taylor y cols (15), y Antonin Trimaille (25) no dan valores exactos y no ayudan mucho a esta investigación ya que mencionan que valores altos de dímero D como por encima de 3 a 6 veces el valor normal indican pacientes graves, mientras que valores que van por encima de las 6 veces el valor normal son predictores de mortalidad, sin embargo, son datos aproximados que llegaron a concluir en su estudio (15,25).

Por otra parte, Aakash Sheth (18) toma una media del dímero D realizado en pacientes Covid-19 y concluye que valores con una media entre 0.361-0.718 ug/ml son predictores de gravedad, mientras que valores medio de 0.414-2.408 ug/ml son predictores de mortalidad. Como se observa, al igual que investigaciones mencionadas anteriormente nos dan valores exactos a tomar en cuenta para saber si un paciente es grave o puede perder la vida, lo cual ayuda en el proceso de conocimiento (18). Los estudios de El Kaouini Abderrahim y cols (19), y Asma Al (20), son determinantes ya que dan un valor que predice gravedad e indica que el valor por encima del que predice gravedad es un predictor directo de mortalidad; así se indica que valores de 1,0 Qg/ml son predictores de gravedad, mientras que valores por encima de este valor son predictores directos de mortalidad (19,20).

Se sigue manifestando la peculiaridad del Dímero D en mostrar diferentes valores como lo menciona **Manisha Khandait (21) quién recalca, valores entre 1 a 1.5 ug/ml** son predictores de gravedad y valores >2 ug/ml son predictores de mortalidad. De la misma forma Wang Zhang (22) mencionan que valores  $\leq 1$  Qg/ml predicen la gravedad, y el dímero  $\geq 4$  Qg/ml predicen la mortalidad. Finalmente, Tooba Ghazanfari y cols (23) , y Visoslav Popadic (24) indican que valores entre 0.8 y 1 ug/ml predicen la mortalidad en pacientes Covid-19 (23,24).

La interrogativa que nace luego de hablar del dímero D, de sus valores, de su relación con la gravedad y mortalidad es porqué se tomó como referencia este marcador o porque se interesó en estudiarle de manera directa a este marcador (25). La respuesta radica en que uno de los problemas por los que varios pacientes han resultado graves y algunos perdieron la vida es el desarrollo de coagulopatías producto de una infección por covid-19 (26,27). De acuerdo con ello, es importante recordar que este marcador en análisis evalúa los trastornos de coagulación que existen a nivel del ser humano, este marcador es un indicador de que algún proceso coagulopático está cursando en los pacientes (28,29).

Se ha buscado evaluar el dímero D y su asociación con la presencia de coagulopatías, mencionado que los valores son altos en todos los casos llegando incluso hasta valores de >6 ug/ml. Así pues, se ha encontrado que la trombosis venosa profunda es la coagulopatía que con mayor porcentaje se ha encontrado fluctuante del 15 al 69%, siendo el mayor problema por el que los pacientes se agravan y hasta incluso fallecen (30). Otro de las coagulopatías importantes y que con frecuencia se presentaba alrededor del 15 al 40% en pacientes con dímero D alto diagnosticados de Covid-19 fue la tromboembolismo venoso (31). Finalmente la embolia pulmonar también se ha encontrado en porcentajes que van desde el 10 hasta el 60% con dímero D alto, recalcando la importancia y la relación que existe de un dímero D alto, la presencia de coagulopatía, y la gravedad o mortalidad del paciente (32).

## CONCLUSIÓN

Se llegó a conocer que el impacto del dímero D en la gravedad del paciente es alto, por ello valores que están por encima de 0.5ug/ml son predictores de gravedad de los pacientes, y valores mayores de 1.5 ug/ml son predictores de mortalidad en pacientes Covid-19, determinando así la importancia de la medición de este marcador en el ámbito hospitalario.

De igual forma se concluyó que la trombosis venosa profunda es la coagulopatía que con mayor porcentaje se ha encontrado fluctuante del 15 al 69%. De la misma forma se encontró que el trombo embolismo venoso se encuentra en porcentajes del 15 al 40% en pacientes con dímero D alto y diagnosticados de Covid-19. Finalmente la embolia pulmonar también se ha encontrado en porcentajes que van desde el 10 hasta el 60% con dímero D alto, recalcando la importancia del dímero D como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes infectados de esta patología.

Se concluyó que el dímero D es un marcador autónomo, actúa por sí solo, pero con la dificultad que depende la unidad y los distintos valores que se usen en laboratorio, es por ello que no existe un valor exacto que determine qué paciente está grave o qué paciente pierde la vida, es decir, no existe un único valor el que

determine ambos casos. Sin embargo, hoy se logró determinar que valores altos y en si el marcador dímero D sirve como predictor de mortalidad en pacientes críticos diagnosticados de Covid-19.

## **Declaración de conflicto de interés**

Ninguna de las personas autoras tenemos ningún conflicto de intereses con lo expuesto en la investigación.

## **Declaración de financiamiento**

No existe financiación para el presente trabajo

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Nuevo coronavirus 2019 [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Clinical epidemiology and outcomes of COVID-19 patients with extracorporeal membrane oxygenation support in Japan: a retrospective study - ScienceDirect [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772707622000546?via%3Dihub>
3. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Díaz Martínez JP, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 30 de julio de 2020;370:m2980.
4. Moreno-Perez O, Ribes I, Boix V, Martínez-García MÁ, Otero-Rodríguez S, Reus S, et al. Hospitalized patients with breakthrough COVID-19: Clinical features and poor outcome predictors. *Int J Infect Dis*. mayo de 2022;118:89-94.
5. Quiroz YLG, Santos MJD, Pincay MLF, Zambrano CLM. Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19. *Dominio de las Ciencias*. 2021;7(Extra 5):213-32.
6. Lucero RM. Dímero-D como marcador de severidad en Covid-19. *Archivos de medicina*. 2022;18(1):2.
7. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva*. 1 de enero de 2021;45(1):42-55.
8. Guidelines for clinical management of SARS-CoV-2 infection | *Gaceta Médica de México* [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2022]. Disponible en: [https://www.gacetamedicademexico.com/frame\\_esp.php?id=511](https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=511)
9. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva*. 2021;45(1):42-55.
10. Zhao R, Su Z, Komissarov AA, Liu SL, Yi G, Idell S, et al. Associations of D-Dimer on Admission and Clinical Features of COVID-19 Patients: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Immunol*. 7 de mayo de 2021;12:691249.
11. Taj S, kashif A, Arzinda Fatima S, Imran S, Lone A, Ahmed Q. Role of hematological parameters in the stratification of COVID-19 disease severity. *Annals of Medicine and Surgery*. 1 de febrero de 2021;62:68-72.

12. Hemostatic System (Fibrinogen Level, D-Dimer, and FDP) in Severe and Non-Severe Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis - Rostami Mehrdad, Khoshnegah Zahra, Hassan Mansouritorghabeh, 2021 [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10760296211010973>
13. Hosseini SF, Roudsari SB, Alavinia G, Emami A, Toghyani A, Moradi S, et al. Diagnostic and prognostic value of Sepsis-Induced coagulopathy and International Society on Thrombosis and Hemostasis scoring systems in COVID-19-associated disseminated intravascular coagulopathy. *Journal of Research in Medical Sciences*. 1 de enero de 2021;26(1):102.
14. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. septiembre de 2020;bmjebm-2020-111536.
15. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. septiembre de 2021;76(9):1224-32.
16. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol*. 2021;100(2):309-20.
17. Mammen JJ, Kumar S, Thomas L, Kumar G, Zachariah A, Jeyaseelan L, et al. Factors associated with mortality among moderate and severe patients with COVID-19 in India: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 3 de octubre de 2021;11(10):e050571.
18. Sheth A, Modi M, Dawson D, Dominic P. Prognostic value of cardiac biomarkers in COVID-19 infection. *Sci Rep*. 2 de marzo de 2021;11:4930.
19. Abderrahim EK, Manal M, Ghizlane EA, Mohammed AABDI, Abdelilah E, Mohammed M, et al. Predictive factors of mortality related to COVID-19: A retrospective cohort study of 600 cases in the intensive care unit of the university hospital of Oujda. *Annals of Medicine and Surgery*. 1 de septiembre de 2021;69:102711.
20. Al Balushi A, AlShekaili J, Al Kindi M, Ansari Z, Al-Khabori M, Khamis F, et al. Immunological predictors of disease severity in patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 de septiembre de 2021;110:83-92.
21. D-Dimer Levels and Disease Prognosis in COVID-19 Patients [Internet]. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2021 [citado 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://microbiologyjournal.org/d-dimer-levels-and-disease-prognosis-in-covid-19-patients/>
22. Zhang W, Sang L, Shi J, Zhong M, Jiang L, Song B, et al. Association of D-dimer elevation with inflammation and organ dysfunction in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective observational study. *Aging*. 11 de febrero de 2021;13(4):4794-810.
23. Interpretation of Hematological, Biochemical, and Immunological Findings of COVID-19 Disease: Biomarkers Associated with Severity and Mortality | *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/3054>
24. Popadic V, Klasnja S, Milic N, Rajovic N, Aleksic A, Milenkovic M, et al. Predictors of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients Demanding High Oxygen Flow: A Thin Line between Inflammation,

Cytokine Storm, and Coagulopathy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 21 de abril de 2021;2021:e6648199.

25. Trimaille A, Thachil J, Marchandot B, Curtiaud A, Leonard-Lorant I, Carmona A, et al. D-Dimers Level as a Possible Marker of Extravascular Fibrinolysis in COVID-19 Patients. *Journal of Clinical Medicine*. enero de 2021;10(1):39.
26. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. enero de 2021;26(1):12-24.
27. Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, Henke PK, Wakefield TW. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. enero de 2021;9(1):23-35.
28. Zhu J, Pang J, Ji P, Zhong Z, Li H, Li B, et al. Coagulation dysfunction is associated with severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. febrero de 2021;93(2):962-72.
29. Xiang G, Hao S, Fu C, Hu W, Xie L, Wu Q, et al. The effect of coagulation factors in 2019 novel coronavirus patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine [Internet]*. 2 de febrero de 2021 [citado 6 de noviembre de 2022];100(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7899891/>
30. Cui L yan, Cheng W wen, Mou Z wei, Xiao D, Li Y yi, Li Y jie, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 de octubre de 2021;111:154-63.
31. McGettrick M, MacLellan A, McCaughey P, Bagot C, Brewis MJ, Lang NN, et al. Pulmonary thromboembolism in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective national study of patients managed in critical care and ward environments in Scotland. *BMJ Open*. 1 de agosto de 2021;11(8):e050281.
32. El Rhalete A, Rhazi I, Bensaid A, Zaid I, Bkiyer H, Ismaili N, et al. Cardiovascular injuries during COVID-19 infection: A PROCESS-compliant case series from the Eastern Morocco. *Annals of Medicine and Surgery*. 1 de mayo de 2021;65:102309.