

ARTÍCULO ORIGINAL

Dímero D y Ferritina, al ingreso Hospitalario, se asociaron a signos de alarma en Dengue y al desarrollo de neumonía en COVID-19. Escenario de doble circulación viral

D Dimer and Ferritin at hospital admission: biomarkers associated with alarm signs in dengue patients and with development of pneumonia in COVID-19 patients in a double viral circulation scenario.

Chuliber, Fernando¹; Vanden Ryn, Roxana²; López, Marina Sol^{2,3}; Barrera, Luis Horacio^{2,3}; Privitera, Verónica¹; Mezzarobba, Daniela¹; Viñuales, Estela Susana^{1,4} Penchasky, Diana^{1,4}; Raff, Cintia^{1,3}; Jimenez, Graciela^{5,3}; Rolan, Martín⁶; Arrigo, Diego^{7,3}; Seone, Facundo⁷; Martinuzzo, Marta Elba^{2,3*}

¹Servicio de Hematología, Departamento de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires

²Laboratorio Central, sección Hematología y Hemostasia, Departamento de Patología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires

³Departamento de Bioquímica Aplicada, Carrera de Bioquímica, Instituto Universitario del Hospital Italiano

⁴Departamento de Medicina, Carrera de Medicina, Instituto Universitario del Hospital Italiano

⁵Laboratorio Central, sección Química, Departamento de Patología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires

⁶Laboratorio Central, sección Biología Molecular, Departamento de Patología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires

⁷Laboratorio Central, sección Virología, Departamento de Patología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

*Contacto: Martinuzzo, Marta Elba. Laboratorio Central, Sección Hematología y Hemostasia, Departamento de Patología Clínica, Hospital Italiano de Buenos Aires. JD Perón 4190, 1er subsuelo. marta.martinuzzo@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

Introducción: COVID-19 y dengue comparten síntomas iniciales (fiebre, cefalea) que desafían el diagnóstico en escenarios de doble circulación viral. Objetivo: Evaluar biomarcadores como ferritina y dímero D (DD), al ingreso hospitalario, y su asociación con la evolución clínica de los pacientes. Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes adultos consecutivos que consultaron por síntomas compatibles con COVID-19 (marzo-junio 2020). Fueron incluidos los pacientes con dengue o COVID-19. El laboratorio al ingreso consistió en: dímero D (DD) (VIDAS); proteína C reactiva ultrasensible (PCR-H) y ferritina (Beckman Coulter, AU 680), hemograma (Beckman Coulter, DxH 800). Resultados: Se incluyeron 230 pacientes: 67 con dengue no severo, 85 con COVID-19 con infección leve (IL) y 78 con el mismo virus, que evolucionaron a neumonía (N). Los pacientes con dengue presentaban niveles más elevados (mediana, RIC) de DD: 795 (502-1240) vs. 301 (191-472) ng/mL FEU y de ferritina: 304 (219-601) vs 104 (58-300) mg/dL que los diagnosticados con COVID-19 IL, pero similares a los de COVID-19 N: DD 593 (331-1470) ng/mL FEU y ferritina 290 (140-817) mg/dL. La PCR-H solo fue muy elevada en los casos de COVID-19 N: 16,9 (7,3-49,2) mg/L. DD y ferritina estuvieron más elevados en pacientes con dengue que desarrollaron trombocitopenia $<100 \times 10^9/L$ y/o elevación de transaminasas (signos de alarma). La razón de DD paciente/límite superior normal >4 y la de ferritina >800 mg/dL se asociaron a la aparición de signos de alarma en dengue: OR (IC 95 %) 5,9 (1,9-30,1) y 12,7 (1,3-121,5); y a COVID-19 N: 5,6 (1,2-26,4) y 14,6 (1,7-122,8). Conclusión: Ambas infecciones, dengue y COVID-19, presentan biomarcadores proinflamatorios aumentados como DD y ferritina cuyo incremento se asocia a mayor severidad clínica de las mismas.

Palabras clave: dímero D, ferritina, COVID-19, dengue.

Abstract

Background: COVID-19 and dengue infections share some initial clinical symptoms (such as fever and headache), being a diagnostic challenge in periods of double viral circulation. Aim: To evaluate biomarkers such as D-Dimer (DD) and Ferritin and associate them with clinical course of dengue and COVID-19 patients. Methods: Retrospective cohort study: consecutive adult patients with COVID-19 symptoms at the emergency department (March-June 2020). Dengue and COVID-19 patients were included. DD ng/mL FEU (VIDAS), C-Reactive Protein (CRP-H) mg/L, ferritin mg/dL (Beckman Coulter AU 680), and hematological parameters (DxH 800, Beckman Coulter) were measured. Results: 230 patients were included: 67 with non-severe dengue and 163 with COVID-19, 85 of whom presented mild infection (MI) and 78 evolved to pneumonia. At admission, dengue patients presented higher DD ((median, IQR) 795 (502-1240) vs 301 (191-472)) and higher Ferritin (304 (219-601) vs 104 (58-300)) than COVID-19 patients with MI but similar to COVID-19 patients who developed pneumonia (DD 593 (331-1470) and Ferritin 290 (140-817)). CRP-H was very high only in the pneumonia group: 16.9 (7.3-49.2). DD and Ferritin were higher in dengue patients who developed thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$) and/or in those with increased transaminases (alarm signs). DD P/upper normal limit ratio >4 and ferritin >800 mg/dL were associated with dengue alarm signs: OR (95% CI) 5.9 (1.9-30.1) and 12.7 (1.3-121.5), respectively. They were also associated with COVID-19 evolution to pneumonia OR (95%CI) 5.6 (1.2-26.4) and 14.6 (1.7-122.8) by bivariate logistic regression. Conclusion: Dengue and COVID-19 infections presented increased inflammatory biomarkers, like DD and ferritin, which seem to be associated with the clinical course of these infections.

Key words: D Dimer, Ferritin, Dengue, COVID-19.

Introducción

El dengue es una enfermedad infecciosa causada por el virus DENV, en uno de los cuatro serotipos descritos. El vector responsable de la transmisión a los humanos es la hembra del mosquito *Aedes Aegypti*. La infección por DENV puede presentarse con diversa intensidad, desde un cuadro asintomático leve a uno hemorrágico severo o incluso, menos frecuentemente, como un síndrome de shock por dengue, que podría ser fatal.¹ Recientemente, el dengue se ha establecido como una infección viral endémica en Argentina, con un aumento de casos en verano y otoño.

En los primeros cinco meses de 2020, la Organización Panamericana de la Salud reportó más de 1,6 millones de pacientes con infección por dengue en América y más de 75 mil en Argentina.²

Los primeros casos de COVID-19 en Argentina se detectaron en marzo de 2020 y una doble circulación viral estuvo presente al inicio de la pandemia: dengue y SARS-CoV-2. Ambos virus ARN pertenecen a diferentes familias y tienen estructuras disímiles, pero comparten algunas manifestaciones clínicas.³ La fiebre y el dolor de cabeza son síntomas comunes en ambas infecciones, lo que dificulta su diferenciación clínica inicial en casos no graves.

Muchas publicaciones han descrito que los pacientes con COVID-19 pueden tener altos niveles de dímero D (DD) y otros biomarcadores como proteína C reactiva de alta sensibilidad (CRP-H), ferritina y fibrinógeno, asociándolos con mayor riesgo

de gravedad y muerte.⁴⁻⁶ Los protocolos de atención a pacientes con COVID-19 de diferentes instituciones nacionales utilizaron sistemáticamente estos biomarcadores como factores de pronóstico. En la infección por dengue, también se ha explorado el papel de los biomarcadores en el desarrollo de una enfermedad grave, sin embargo, estos aspectos están menos explorados y no existen recomendaciones formales al respecto.⁷

En este estudio el objetivo fue evaluar los niveles de DD y CRP-H, parámetros hematológicos como linfocitos, neutrófilos y recuento plaquetarios, y su asociación con la evolución clínica de pacientes con COVID-19 o dengue que fueron atendidos en el servicio de Emergencias por fiebre u otros síntomas relacionados con la infección por COVID-19 (cefalea, dolor muscular, etc) en un período (marzo-junio 2020) en el que ambos virus circulaban localmente.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en un hospital universitario, entre marzo y junio de 2020 con pacientes consecutivos mayores de 17 años, evaluados en el Departamento de Emergencias, con sospecha clínica de COVID-19⁸, que presentaban fiebre y otros síntomas como: cefalea, odinofagia, dolor muscular u óseo.

Criterios de exclusión: pacientes asintomáticos que fueron testeados por ser contactos estrechos con casos de COVID-19, pacientes en tratamiento anticoagulante, mujeres embarazadas

Figura 1. Niveles de DD y Ferritina de acuerdo con la elevación de transaminasas (a y b) o el desarrollo de trombocitopenia <math><100 \times 10^9/L</math> (c y d) en pacientes con dengue.

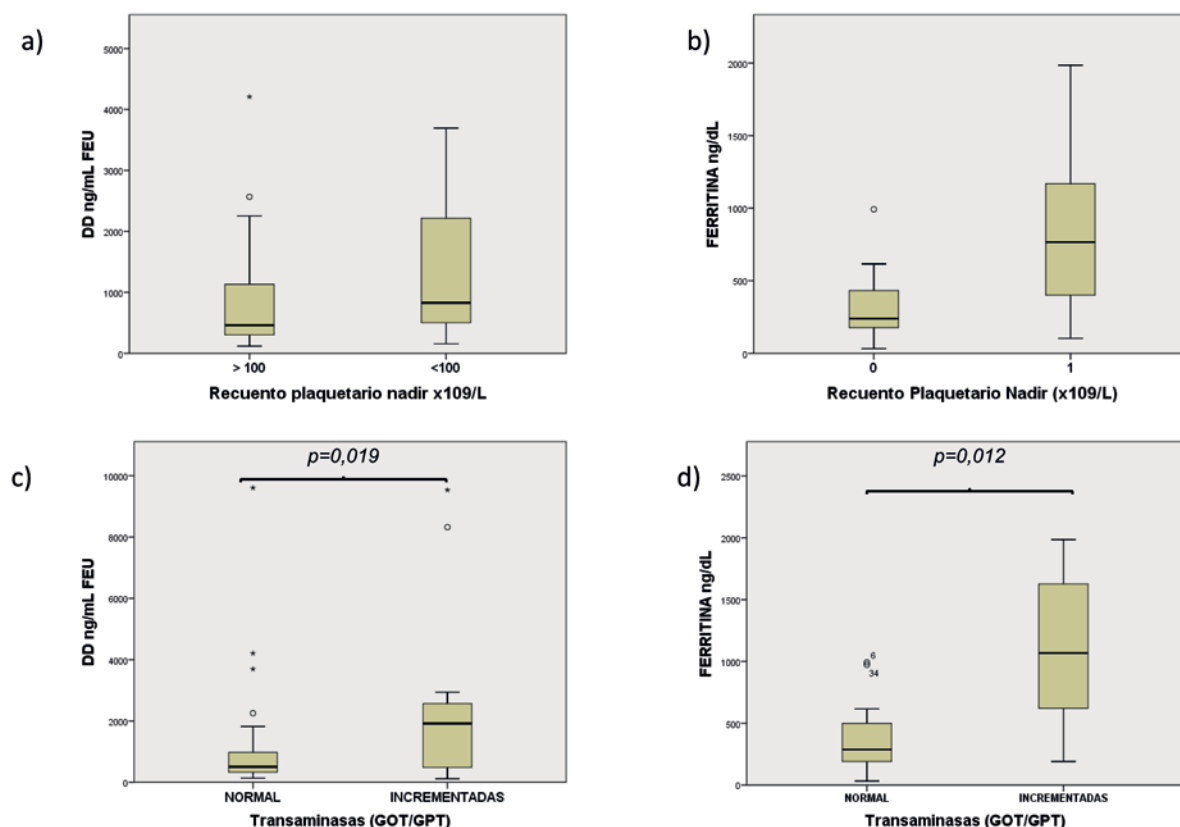


Tabla 1. Niveles de biomarcadores y recuentos de células sanguíneas en pacientes con dengue y COVID-19 al ingreso a la central de emergencias.

	DENGUE n=67	IL COVID-19 n=85	p comparado con DENGUE	Neumonía COVID-19 + n=78	P comparado con DENGUE
Sexo Femenino N(%)	31 (47,7)	40 (47,1)	NS	42 (50,3)	NS
Edad (años) Mediana (RIC)	45 (32,5-61,5)	38 (30,0-51,0)	NS	74,5 (60-86,2)	<0,001
DD (ng/mL FEU) Mediana (RIC)	795 (502-1240)	301 (191-472)	<0,001	593* (331-1470)	NS
PCR-H (mg/L) Mediana (RIC)	5,3 (3,3-15,1)	3,8 (2,1-9,9)	0,039	16,9* (7,3-49,2)	<0,001
LDH (U/L) Mediana (RIC)	190 (167-233)	165 (136-193)	0,002	227* (174-256)	0,091
Ferritina (mg/dL) Mediana (RIC)	304 (219-601)	104 (58-300)	<0,001	290* (140-827)	NS
HTO (%) Mediana (RIC)	40,3 (37,6-43,1)	40,8 (37,8-44,0)	NS	39,8 (36,9-43,1)	NS
Hb (g/dL) Mediana (RIC)	14,0 (12,7-15,0)	14,1 (12,9-15,1)	NS	13,7 (12,6-14,6)	NS
Leucocitos x10 ⁶ /L Mediana (RIC)	3906 (2914-5316)	5101 (4078-7320)	<0,001	5962 (4945-7320)	<0,001
Neutrófilos x10 ⁶ /L Mediana (RIC)	2301 (1689-3504)	3016 (82261-4143)	0,017	3859 (2989-5540)	<0,001
Linfocitos x10 ⁶ /L Mediana (RIC)	708 (425-1036)	1314 (916-1765)	<0,001	998** (759-1463)	<0,001
razón N/L Mediana (RIC)	3,0 (1,9-6,7)	2,3 (1,4-4,0)	0,003	3,7** (2,3-6,7)	NS
Rto de plaquetas a la ad- misión x10 ⁹ /L Mediana (RIC)	165 (124-204)	210 (172-239)	<0,001	187 (146-225)	0,026
Rto de plaquetas Nador. X10 ⁹ /L Mediana (RIC)	122 (86-157)	179 (162-226)	<0,001	208 (169-249)	<0,001

► *p<0,001, **p<0,01 COVID-19 comparado con COVID-19 IL, infección leve; PCR-H, proteína C reactiva ultrasensible; LDH, láctico deshidrogenasa; DD, dímero D; HTO, hematocrito; Hb, hemoglobina; N, neutrófilo; L, linfocito.

das, con cáncer o enfermedad oncohematológica o ausencia de datos en la historia clínica. Estos se obtuvieron a partir de la historia clínica electrónica. El estudio fue aprobado en el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Pruebas de laboratorio

En el caso del COVID-19, la infección por SARS-CoV-2 se confirmó mediante ARN-PCR de muestras nasofaríngeas y orofaríngeas, mientras que para el dengue, los casos fueron confir-

mados por manifestaciones clínicas, datos epidemiológicos y pruebas de laboratorio específicas: AgNS1, que detecta antígeno Ag no estructural del DENV por enzoinmunoensayo (EIA) con una fase sólida de anticuerpos anti-Ag NS1 de diferentes serotipos. Los anticuerpos IgG e IGM se probaron mediante el uso de ensayos específicos de EIA.

En cuanto a los biomarcadores: los niveles de DD plasmático se midieron en plasma citratado mediante EIA con detección fluorogénica (VIDAS DD Exclusion II) en equipos VIDAS y se expresó el resultado en ng/mL FEU o en razón paciente/límite

superior normal. La ferritina y la PCR-H, urea, creatinina, deshidrogenasa láctica (LDH), aspartato aminotransferasa (AST), alanina transaminasa (ALT) y bilirrubina se midieron en muestras de suero en analizadores AU5800 y los hemogramas, en HuniCell DXH800 (Beckman Coulter). El tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) fueron realizados en muestras de plasma citratado con HemosIL PT Fibrinogen HS+ y APTT SP, respectivamente, en coagulómetros ACL TOP (Instrumentation Laboratory).

Variables clínicas

- Neumonía grave: desarrollo de insuficiencia respiratoria (presión arterial de oxígeno < 60 mmHg, presión arterial de dióxido de carbono >45 mmHg o ambas) o necesidad de ventilación mecánica.
- Dengue con señales de alarma (SA): pacientes con una de las siguientes características: dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, derrame seroso (en peritoneo, pleura o pericardio), sangrado de la mucosa, cambio en el estado mental, hepatomegalia, aumento de transaminasas hepáticas, aumento del hematocrito concomitante con disminución rápida del recuento de plaquetas. Los criterios para el dengue grave fueron los siguientes: extravasación plasmática severa, expresada por la presencia de shock hipovolémico y/o por dificultad respiratoria, hemorragias graves, hepatitis grave por dengue (transaminasas por encima de 1000 unidades), encefalitis o afectación grave de otros órganos como en la miocarditis.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como mediana y rango intercuartílico (RIC) y las categóricas, como porcentaje. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis (comparaciones múltiples). Se realizó un análisis de correlación mediante prueba de Spearman Rank y curvas ROC de DD, PCR-H y ferritina al ingreso en el servicio de Urgencias, para el desarrollo de trombocitopenia <100x10⁹/L y aumento de las transaminasas desarrolladas durante la infección por dengue y por neumonía grave durante la infección por COVID-19. De acuerdo con las curvas ROC, se evaluaron la sensibilidad y la especificidad

de los resultados en diferentes puntos de corte. La asociación de biomarcadores con criterios de gravedad se calculó como el nivel mínimo del biomarcador con mayor especificidad y la asociación se evaluó mediante regresión logística en un análisis bivariado usando el software SPSS 23 (IBM).

Resultados

Entre el 20 de marzo y el 10 de junio de 2020, se evaluaron en Urgencias 723 pacientes. Todos los pacientes incluidos fueron sometidos a pruebas de COVID-19 y, además, en 84/723 se realizaron pruebas diagnósticas para dengue. Solo se incluyeron para el análisis los 231 pacientes positivos para COVID-19 (n = 163) o para dengue (n = 67).

La mediana de edad de la cohorte analizada fue de 44,2 (RIC 32-66) años. El porcentaje de mujeres fue similar en ambas patologías (50,6% en COVID-19 y 47,8% en dengue).

Las principales comorbilidades fueron: insuficiencia renal crónica en 13,0 y 11,9%; insuficiencia cardíaca en 11,0 y 14,9%; diabetes mellitus en 6,8 y 4,5% e índice de masa corporal >30 kg/m² en 21,1 y 24,2% de los pacientes con COVID-19 y dengue, respectivamente. En la cohorte con COVID-19 (n=163), el 52,2% desarrolló infección leve (IL) y el 47,8%, neumonía; el 33% (n=25) de ellos tuvieron neumonía grave con requerimiento de ventilación mecánica.

Los 67 pacientes con dengue fueron COVID-19 negativos. Ninguno de ellos cumplió con los criterios de gravedad, pero 31 presentaron SA durante la evolución. La tabla 1 compara los biomarcadores y los recuentos hematológicos obtenidos en el ingreso al Departamento de Emergencias de la población con dengue versus los casos con IL y neumonía secundaria a COVID-19. Los pacientes con dengue presentaban niveles más elevados de DD que los pacientes con COVID-19 IL, aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes con COVID-19 que desarrollaron neumonía. La ferritina tuvo un comportamiento similar. Por el contrario, la PCR-H tuvo un aumento muy pronunciado en los casos de neumonía por COVID-19, pero muy discreto en los otros grupos (Tabla 1). Los recuentos de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas al ingreso al servicio de Urgencias fueron más bajos en los grupos de dengue, en comparación con los grupos de COVID-19.

Tabla 2. Correlación entre los niveles de DD con otros biomarcadores inflamatorios y el recuento plaquetario medidos al ingreso en pacientes con dengue o COVID-19.

	Pacientes con Dengue				Pacientes con COVID-19			
	PCR-H	Ferritina	Plaquetas	Plaquetas Nadir	PCR-H	Ferritina	Plaquetas	Plaquetas Nadir
R	0,225	0,439	-0,437	-0,428	0,567	0,378	-0,198	0,098
P	NS	0,009	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	NS	NS

► R, coeficiente de correlación de Spearman; p, probabilidad; NS, no estadísticamente significativa; PCR-H, proteína C reactiva ultrasensible.

Tabla 3. Análisis de las curvas ROC para los biomarcadores inflamatorios con la evolución clínica de los pacientes con dengue o COVID-19.

	Razón DD Paciente /LSN				Ferritina (mg/dL)				PCR-H (mg/L)							
	Punto de corte	ABC	p	S (%)	E (%)	Punto de corte	ABC	P	S (%)	E (%)	Punto de corte	ABC	P	S (%)	E (%)	
Dengue N=67	Recuento plaquetario (nadir) < 100 x 10 ⁹ /L															
	CURVA ROC	0,709	0,006			CURVA ROC	0,804	0,004			CURVA ROC	0,604	0,091 (NS)			
	Razón DD>1			95,5	20,0	>350			75,0	69,6						
	Razón DD>4			31,8	93,0	>800			50	95,7						
	Transaminasas Incrementadas															
	CURVA ROC	0,706	0,019			CURVA ROC	0,813	0,013			CURVA ROC	0,508	0,091 (NS)			
Razón DD>1			78,5	15,4	>350			71,4	60,7							
Razón DD>4			50	92,3	>800			57,1	92,9							
COVID-19 N=162	Neumonía															
	CURVA ROC	0,755	0,037			CURVA ROC	0,755	<0,001			CURVA ROC	0,760	<0,001			
	Razón DD>1			86,8	44,7	>350			42,4	87,5	>10			64,3	76,0	
	Razón DD>4			16	95,7	>800			24,2	97,5	>75			17,0	96,1	
	Neumonía Severa															
	CURVA ROC	0,811	<0,001			CURVA ROC	0,837	<0,001			CURVA ROC	0,810	<0,001			
Razón DD>1			96	34,8	>350			100	61,3	>10			81,0	64,1		
Razón DD>4			20	95,7	>800			100	93,5	>75			28,6	94,5		

► SA, signos de alarma; ROC, acrónimo de Receiver Operating Characteristic; ABC, área bajo la curva; p, probabilidad; S, sensibilidad; E, especificidad; PCR-H, proteína C reactiva ultrasensible; Razón DD, veces del límite superior normal (500ng/mL FEU).

El dengue fue diagnosticado por reactividad del antígeno NS1 en el 55 % de los pacientes y reactividad de anticuerpos demostrada en el 45 %. No hubo diferencias en los niveles de DD y otros biomarcadores en relación con la reactividad para el antígeno o anticuerpos NS1. Las correlaciones entre los niveles de ferritina y DD fueron moderadas en pacientes con dengue y COVID-19. Por otro lado, el DD se correlacionó significativamente con la PCR-H solo en pacientes con COVID-19. Las plaquetas de los pacientes con dengue tanto al ingreso como al nadir (alcanzado entre 2 y 7 días después de la primera consulta) se correlacionaron negativamente de manera moderada con DD y ferritina medidas en el momento del diagnóstico (Tabla 2).

La figura 1 a y b muestra que los pacientes que alcanzaron un nadir plaquetario < 100 x 10⁹/L presentaron niveles significativamente más altos de DD y ferritina al diagnóstico. La mediana y la RIC de urea, creatinina, bilirrubina, PT y APTT estuvieron dentro de los límites normales en todos los pacientes evaluados. Al analizar las transaminasas hepáticas durante la evolución de la infección, se observó que la alanina transaminasa (ALAT) au-

mentó en 23,8 vs. 24,5 %, y la aspartato transaminasa (ASAT), en 21,8 % vs. 20,4 % durante las infecciones por dengue vs. COVID-19, respectivamente. Sin embargo, solo en la cohorte de dengue, los pacientes que desarrollaron elevación de transaminasas presentaron niveles más elevados de DD y ferritina, pero no, de PCR-H en comparación con aquellos con enzimas hepáticas dentro del rango de referencia durante la evolución de la infección (Figura 1 c y d).

La tabla 3 muestra el AUC, la sensibilidad y la especificidad de los diferentes valores de corte de DD, ferritina y CRP-H medidos en la primera consulta hospitalaria para el desarrollo de neumonía y neumonía grave durante la evolución de pacientes con COVID-19, y para trombocitopenia e inflamación hepática (aumento de las transaminasas) en pacientes con dengue. En pacientes con COVID-19, los tres biomarcadores presentaron AUC >0,75 para neumonía y neumonía grave, pero en dengue solo DD y ferritina mostraron AUC >0,7 para trombocitopenia e inflamación hepática.

La elevación de los biomarcadores (razón DD >4, ferritina

Tabla 4. Evaluación de la asociación de los niveles de biomarcadores con el desarrollo de neumonía y neumonía severa en COVID-19, o signos de alarma en pacientes con dengue: análisis bivariado.

	Neumonía COVID-19		Neumonía Severa COVID-19		DENGUE con SA	
	OR (95%IC)	P	OR (95%IC)	p	OR (95%IC)	p
Razón DD >4,0	5,6 (1,2-26,4)	0,031	1,5 (0,3-7,1)	0,6	5,9 (1,9-30,1)	0,033
Ferritina >800 mg/dL	14,6 (1,7-122,8)	0,013	1,71 (0,3- 9,7)	0,5	12,7 (1,3-121,5)	0,028
PCR-H >75 mg/L	4,5 (1,2-17,1)	0,025	1,1 (0,22-5,4)	0,1	0,9 (0,5-1,5)	0,6

► SA, signos de alarma; OR, Odds ratio 95%; IC: 95 %, intervalo de confianza; PCR-H, proteína C reactiva ultrasensible; Razón DD >4, Dímero D > a 4 veces el límite superior normal (500ng/mL FEU) = 2000 ng/mL FEU.

>800 mg/dL y PCR-H>75 mg/L) en la primera consulta se asoció con el desarrollo de neumonía en pacientes con infección por COVID-19, aunque no, con progresión a infección grave en análisis bivariado. Por otro lado, la relación DD >4 [OR 5,91 (IC 95%: 1,91-30,10, p=0,033)] y ferritina >800 (OR 12,66 [1,32-121,46], p=0,028) se asoció con el desarrollo de signos de alarma en pacientes con dengue. (Tabla 4).

Discusión

La respuesta inflamatoria en la infección por dengue incluso en casos sin gravedad puede ser marcada y evidenciada por el aumento de biomarcadores. Un estudio previo evaluó diferentes marcadores inflamatorios y parámetros de coagulación en 40 casos de dengue no grave y mostró que el DD se mantuvo elevado en los primeros 7 días, y alcanzó su punto máximo (>4 veces el punto de corte normal) a las 48 horas.⁹ Pocos estudios han evaluado el papel predictor del DD en el dengue. Vasey y col. informaron que los pacientes con dengue grave tenían niveles más altos de DD que los casos leves, aunque la serie estudiada fue pequeña.⁷

En el último año, se publicaron muchos estudios en los que se otorgó al DD valor de pronóstico para el desarrollo de la enfermedad COVID-19 grave.¹⁰⁻¹² En consecuencia, el DD es ampliamente utilizado como un predictor de gravedad. En nuestra cohorte de COVID-19, los pacientes con neumonía presentaron un DD más elevado al ingreso que aquellos con IL, de acuerdo con la literatura, pero también vimos que el aumento de DD no es específico para la infección por COVID-19. Por el contrario, los estudios publicados no han utilizado grupos de control ni han ajustado su punto de corte a la edad. Solo Yin y cols. compararon pacientes con neumonía por COVID-19 con una cohorte histórica de neumonía por otros agentes y describieron que el grupo no COVID-19 tenía niveles más altos de DD, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.¹³ El DD se considera un marcador de formación de fibrina, pero también, un reactante de fase aguda, por lo que su aumento está relacionado con estados inflamatorios de diferentes etiologías. Antes

del desarrollo de la pandemia de COVID-19, se había estudiado en diferentes tipos de infecciones, aunque en ningún caso la evidencia fue concluyente para establecer su valor de pronóstico independiente.^{14,15}

En nuestra cohorte debido a la naturaleza retrospectiva, no hemos podido evaluar la cinética del DD en pacientes. Aunque ningún paciente con dengue presentó una enfermedad grave, el hecho de que los pacientes con SA presentaran niveles más altos de DD al ingreso podría reflejar una especie de asociación predictora de DD con la evolución clínica. Además, el DD elevado se ha asociado con sangrado en casos de fiebre hemorrágica del dengue.¹⁶ Nuestros datos concuerdan con los de Mutiara y cols.¹⁷, quienes describieron la presencia de DD >1500 ng/mL en todos los pacientes (al ingreso) con dengue, mientras que se detectaron niveles más bajos en la fase de convalecencia. Aún más, un estudio reciente⁷ mostró que los niveles de DD en pacientes con dengue antes de la defervescencia eran más altos que los de otras infecciones febriles, lo que estaría de acuerdo con nuestro hallazgo de niveles más altos de DD en el dengue en comparación con COVID-19 IL al comenzar los síntomas de fiebre. Sin embargo, no hemos podido establecer adecuadamente el valor de pronóstico del DD debido al diseño retrospectivo y a que, en la cohorte evaluada, no se vieron casos de dengue grave. Consideramos que esta es una de las principales limitaciones del estudio.

El papel de pronóstico del DD se ha reconsiderado últimamente debido a los estudios sobre la infección por COVID-19.¹⁰ Adicionalmente, un estudio reciente con 160 pacientes con COVID-19 demostró que la ferritina, el LDH, el valor absoluto de linfocitos y la PCR presentaron un área bajo la curva para ventilación mecánica >77 %, y que un valor de ferritina temprana dentro del rango de referencia (<300ug/mL), de PCR <65 mg/L o de LDH <424 (U/L) presentaron una alta sensibilidad para detectar pacientes que no necesitaban ventilación mecánica.¹⁸ Sin embargo, la elevación de DD y ferritina puede ocurrir en varios estados inflamatorios e infecciones. En el contexto de la doble circulación viral, observamos que los pacientes con dengue tenían

niveles más altos de DD que los pacientes con IL por COVID-19, comparables con los de neumonía por COVID-19, por lo que no sería un biomarcador útil para diferenciar ambas patologías al inicio de los síntomas. Si bien la literatura ha destacado la vigorosa respuesta inflamatoria desencadenada por los SARS-CoV-2, en otras infecciones como el dengue, la actividad inflamatoria puede ser notable y expresarse por la elevación de diferentes biomarcadores, incluidos DD y ferritina. La elevación de estos biomarcadores en el momento de los síntomas iniciales parece estar asociada con el curso clínico de estas infecciones.

Consideramos que se necesitan estudios con cohortes comparativas para establecer el valor de pronóstico del DD y otros biomarcadores como la ferritina en diversas infecciones potencialmente mortales.

Referencias bibliográficas

1. Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. *J Immunol Res*. 2016; 2016: 6803098.
2. Dengue y Dengue Grave. Casos y muertes para subregiones de las Américas. Organización Panamericana de la Salud (OPS), PLISA Plataforma de Información en Salud Para las Américas, 2020. <https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-regional/506-dengue-reg-ano-es.html>
3. Henrina J, Putra ICS, Lawrensia S, Handoyono QF, Cahyadi AI. Coronavirus Disease of 2019: a Mimicker of Dengue Infection? *SN Compr Clin Med*. 2020; 13:1-11.
4. Huan H, Yanga L, Liu R. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*, 2020; 58(7):1116-1120.
5. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497-506.
6. Zhang, Yan X, Fan Q. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6):1324-1329.
7. Vasey B, Shankar AH, Herrera BB, Becerra A, Khaja K, Echenagucia M et al. Multivariate time-series analysis of biomarkers from a dengue cohort offers new approaches for diagnosis and prognosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020; 16;14(6):e0008199.
8. COVID-19 Definiciones de caso, Ministerio de salud, Gobierno de la República Argentina. Marzo 2020. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/definicion-de-caso>.
9. Avila-Aguero ML, Avila-Aguero CR, Um SL, Soriano-Fallas A, Cañas-Coto A, Yang SB. Systemic host inflammatory and coagulation response in the Dengue virus primo-infection. *Cytokine*. 2004; 27(6):173-9.
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020. 323: 1061-69.
11. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLOS ONE*, 2020 21;15(8): e0238160.
12. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943.
13. Yin S, Huang M, Li D. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):1107-10.
14. Zhan ZG, Li CS. Prognostic value of D-dimer in patients with sepsis in emergency department: a prospective study. *Chinese critical care Medicine*. 2012; 24:135-9.
15. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012; 30(9):1991-9.
16. Orsi FA, Angerami RN, Mazetto BM, Quaino SKP, Santiago-Basora F, Castro V et al. Reduced thrombin formation and excessive fibrinolysis are associated with bleeding complications in patients with dengue fever: a case-control study comparing dengue fever patients with and without bleeding manifestations. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:350-360.
17. Mutiara, Koh SCL, Bachtiar A, Hariman H. The Vascular Endothelium in Patients with Dengue Haemorrhagic Fever. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7:2221-25.
18. Payán-Pernía S, Gómez Pérez L, Remacha Sevilla AF, Gil JS, Canales NS. Absolute Lymphocytes, Ferritin, C-Reactive Protein, and Lactate Dehydrogenase Predict Early Invasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Lab Medicine* 2021;52;141-145.