ARTÍCULO POR INVITACIÓN

Dímero D y otros parámetros analíticos relevantes en el embarazo durante la infección por SARS-CoV-2

D-Dimer and other relevant analytical parameters in pregnancy during SARS-CoV-2 infection

Dra. Amira Alkourdi Martínez[1]
Dra. Azahara Sarrión Hernández[1]
Dra. Laura Revelles Paniza[1]
Dra. Susana Ruiz Durán[1]
Dr. Alberto Puertas Prieto[2,3]

Cómo citar este artículo:
Alkourdi A., Sarrión A., Revelles L., Ruiz S., Puertas A.: Dímero D y otros parámetros analíticos relevantes en el embarazo durante la infección por SARS-CoV-2. Rev. Latin. Perinat. (2020) 23:253

Fecha de recepción: 04 de junio 2020
Fecha de aceptación: 23 de junio 2020

RESUMEN

Los parámetros analíticos, no solo indican la gravedad de la situación de la paciente embarazada que se halla infectada con COVID-19, sino también, permiten adaptar las estrategias terapéuticas e incluso, parecen predecir la evolución hacia una resolución del cuadro o por el contrario, un empeoramiento de la gestante hacia un cuadro más grave. La epidemia de coronavirus tipo 2 responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se ha convertido en un desafío para la salud pública mundial, teniendo en cuenta su patogenicidad en todos los grupos de edad. El embarazo es una condición fisiológica única, caracterizada por una situación inmunológica y hormonal adaptada en la tolerancia al feto y que, por tanto, constituye una población especial y susceptible. Los hallazgos analíticos son variados y dependen del estado de gravedad del paciente, aunque en términos generales, es frecuente hallar linfocitopenia con o sin neutrofilia. Los casos con evolución más tórpida y severa, tienen niveles de Dímero D, ferritina sérica, lactato deshidrogenasa sérica (LDH), troponina I cardiaca e IL6 más elevados que los que se registran en pacientes de mejor evolución. Cifras superiores a 1 µ/ml de Dimero D, determinan el único hallazgo de laboratorio que se asocia significativamente con mayor mortalidad intrahospitalaria, encontrando importante correlación como valor pronóstico para identificar los casos de severo peligro letal en pacientes sépticos.

PALABRAS CLAVES: COVID-19. Dimero D. Virosis y embarazo.

ABSTRACT

The analytical parameters, not only indicate the severity of the situation of the pregnant patient who is infected with COVID-19, but also allow the therapeutic strategies to be adapted and even seem to predict the evolution towards a resolution of the condition or on the contrary, a worsening of the pregnant woman towards a more serious state. The type 2 coronavirus epidemic responsible for severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) has become a challenge to global public health, given its pathogenicity in all age groups. Pregnancy is a unique physiological condition, characterized by an immunological and hormonal situation adapted to tolerance to the fetus and therefore, constitutes a special and susceptible population. The analytical findings are varied and depend on the state of the patient evolution, although lymphocytopenia is frequently found with or without neutrophilia. The cases with a more torpid and severe evolution have higher D-Dimer, serum ferritin, serum lactate dehydrogenase (LDH), cardiac troponin I and IL6 levels than those recorded in better-performing patients. Figures greater than 1 µ / ml of Dimero D determine the only laboratory finding that is significantly associated with higher in-hospital mortality, finding an important correlation as a prognostic value to identify cases of severe lethal danger in septic patients.

KEY WORDS: COVID-19. Dimero D. Virosis and pregnancy

Hospital Universitario "Virgen de las Nieves"
1. Facultativo Especialista de Área de Obstetricia y Ginecologia.
2. Jefe de Sección de Obstetricia y Ginecologia.
3. Instituto de Investigación Biosanitaria GRANADA
(Granada. España)

INTRODUCCIÓN

La epidemia de coronavirus tipo 2 responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se ha convertido en un desafío para la salud pública mundial, teniendo en cuenta su patogenicidad en todos los grupos de edad. El embarazo es una condición fisiológica única, caracterizada por una situación inmunológica y hormonal adaptada en la tolerancia al feto y que, por tanto, constituye una población especial y susceptible.

La mayor serie de embarazadas afectadas con SARS es la recogida en 2003 en Hong Kong1, en ella, las características clínicas, de laboratorio y radiológicas fueron similares a las de la población general. A continuación, se analizan los hallazgos no solo clínicos y analíticos, en casos de infección por SARS-CoV-22.

REGISTROS ANALÍTICOS

Los hallazgos analíticos son variados y dependen del estado de gravedad del paciente, aunque en términos generales, es frecuente hallar linfocitopenia con o sin neutrofilia. Chen (3) en un estudio retrospectivo realizado en Wuhan, reporta que en los casos con evolución más tórpida y severa, se encontraron niveles de Dímero D, ferritina sérica, lactato deshidrogenasa sérica (LDH), troponina I cardiaca e IL6 más elevados que los registrados en pacientes de mejor evolución.

En cuanto al Dímero D, Liu (4) refiere que cifras superiores a 1 µ/ml determinaban el único hallazgo de laboratorio que se asoció significativamente con mayor mortalidad intrahospitalaria, encontrando correlación como valor pronóstico para identificar los casos de severo peligro letal en pacientes sépticos.

CAMBIOS HEMATOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO Y SU REPERCUSIÓN CON LA INFECCIÓN POR COVID-19

El embarazo tiene peculiaridades en cuanto a parámetros analíticos, ya que durante la gestación se producen una serie de cambios hematológicos fisiológicos para adaptarse a cada momento del embarazo y el parto.

Volumen sanguíneo: durante el embarazo se produce un incremento del volumen sanguíneo en el segundo y tercer mes de gestación, alcanzando su máximo en la semana 32-34, que puede llegar a ser del 40% con respecto a no gestantes. Efecto que permite satisfacer la demanda de un útero hipertrofiado, así como proteger a la madre de los efectos de la pérdida de volumen durante el parto5. En los pacientes con infección respiratoria aguda severa por SARS-CoV-2 se debe tener especial precaución en el manejo del aporte de fluidos intravenosos, ya que medidas de resuscitación muy agresivas pueden empeorar la oxigenación, especialmente en lugares donde es limitada la posibilidad de ventilación mecánica. Esta medida debe tener especial relevancia durante la gestación, al presentar una sobrecarga fisiológica junto con la distensión abdominal, lo que dificulta aún más la oxigenación materna6.

Serie blanca: durante la gestación se produce un incremento del recuento de leucocitos, alcanzando un máximo en la semana 30, lo que se estabiliza posteriormente. Las cifras de leucocitos varían durante el transcurso de la gestación normal y puede oscilar entre 5.000 – 12.000/microL. Durante el trabajo de parto y en el puerperio temprano, puede aumentar alcanzando cifras de 25.000/microL, sin embargo, el promedio es de 14.000 – 16.000/microL. El porcentaje y el número absoluto de neutrófilos aumenta, los linfocitos disminuyen tanto en porcentaje como en número, y los monocitos aumentan en número, pero no en porcentaje. Esto provoca una alteración de la relación linfomonocitaria que puede afectar a la respuesta inmune, lo cual puede tener importancia respecto a la valoración analítica en cada momento del embarazo, así como durante el parto. Durante la infección de SARS CoV2 se encuentra linfopenia2, que se revela de forma temprana en pacientes sintomáticas embarazadas.

Serie roja: la serie roja comienza a aumentar entre la 8-10 semanas de gestación y continúa su incremento hasta el momento del parto. En comparación con la situación pregestacional, la concentración aumenta en un 20% en mujeres que no están tomando suplementos de hierro y en un 30% en las que lo toman. La producción de eritropoyetina aumenta durante el embarazo e impulsa el incremento de glóbulos rojos. Las concentraciones de eritropoyetina se duplican al final del tercer trimestre1, siendo, incierta la causa del aumento. Sin embargo, su producción puede ser modulada por la administración de hierro durante el embarazo.

Tal y como se conoce, la anemia fisiológica de la gestación ocurre durante un embarazo normoevolutivo, como consecuencia de un mayor aumento en el volumen plasmático en relación con

el incremento de la masa de glóbulos rojos. En mujeres sin suplementos férricos, la concentración de hemoglobina y el hematocrito disminuye de manera constante para alcanzar su base entre las 28-36 semanas7.

Durante el proceso de la infección aguda por SARS-CoV-2, existen series recogidas, en donde el descenso de hemoglobina se acusó en casos de infección sintomática, siendo un descenso medio de 2 gr/dl comparados entre grupos de afectación moderada vs severa o fallecidos7.

Sistema de coagulación: en el embarazo la cascada de coagulación se encuentra activada favoreciendo un estado de hipercoagulabilidad, disminuyen los factores anticoagulantes y la actividad fibrinolítica. Ese estado de hipercoagulabilidad protege a la gestante del sangrado, en caso de aborto o durante el parto. Prueba de ello es el aumento de todos los factores de coagulación, excepto el XI y XII. El fibrinógeno (factor I) en mujer no gestante oscila en torno a 300mg/dl mientras que durante el embarazo aumenta en promedio hasta 450mg/dl al final del tercer trimestre con un límite de 600mg/dl. Los tiempos de coagulación no difieren mucho en gestantes normales.

Durante la gestación normal también se ocasionan cambios con respecto al recuento de plaquetas, disminuyendo ligeramente durante la gestación. Se considera trombocitopenia niveles por debajo de 116.000/microL.

El dímero D es un producto de la degradación de la fibrina, que se incrementa en relación a fenómenos trombóticos agudos debido a la activación de la cascada fibrinolítica, como ocurre en eventos tromboembólicos, por lo que un dímero D normal asegura la ausencia de ésta alteración. Sin embargo, durante la gestación y en el puerperio los niveles se incrementan progresivamente alcanzando su nivel máximo en el puerperio. Gutiérrez y col. (8) han establecido los niveles de referencia en cada trimestre de la gestación definidos como: primer trimestre 169 - 1202µg/L, segundo trimestre 393 – 3258µg/L y tercer trimestre 551 - 3333µg/L. El 99% de las gestantes presentaron niveles por encima del punto de corte normal en población no gestante (>500µg/L).

Si bien la elevación del dímero D se ha asociado con peores resultados en pacientes con COVID-199, se desconoce si la intensificación de la terapia anticoagulante basada en los umbrales normalmente establecidos mejora los resultados. En base a la evidencia disponible, se sugiere la monitorización diaria del dímero D con el propósito de guiar la terapia anticoagulante, aun más en la paciente gestante, para el correcto ajuste de la terapia anticoagulante9. La medición del dímero D se puede usar como un marcador de la gravedad y el pronóstico de la enfermedad9.

Perfil hepático: las transaminasas, GGT y LDH no modifican su valor durante la gestación e incluso disminuyen ligeramente sus cifras con respecto a los niveles pregestacionales, mientras que la fosfatasa alcalina eleva su valor hasta el doble, en situaciones de normogestación. Por otro lado, la albúmina plasmática se encuentra disminuida durante la gestación, descenso debido en parte a la hemodilución.

Brandon et al. (1) en una revisión de 11 reportes sobre el perfil hepático, señalan que existe elevación de estos parámetros en pacientes con COVID-19 de manifestación moderada y en los recuperados, frente a enfermos críticos y fallecidos por la enfermedad11. Por el contrario, en series especificas de pacientes gestantes afectadas por SARS-CoV-2, no se aprecio elevación de enzimas hepáticas, quizás debido a la limitación de casos.

Proteína C Reactiva (PCR): la proteína C reactiva es un reactante de fase aguda que aumenta muy rápido ante traumatismos tisulares y en procesos inflamatorios. En promedio los niveles de PCR suelen estar más elevados en gestantes que en no gestantes y en especial durante el trabajo de parto, aunque no se han establecido valores normales de referencia de la proteína C reactiva durante la gestación10.

Durante la pandemia COVID 19 se analizaron los niveles de proteína C reactiva (PCR), ya que es un marcador importante y un indicador inflamatorio. Los niveles eran normales y comparables entre embarazadas con infección por SARS-CoV-2 y gestantes sin esta infección antes del parto, siendo elevados en función de la afectación. Tras el parto, los niveles de PCR de las gestantes aumentan drásticamente. Sin embargo, el nivel medio de PCR en suero fue mayor en pacientes con infección

por SARS-CoV-2, que en los casos sin infección, por lo que se considera un parámetro útil para la monitorización del progreso de la enfermedad2.

Interleucinas: durante la gestación se produce supresión de diversas funciones inmunitarias humoral y celular, en un intento de aceptar el injerto fetal. Se produce supresión de las células T-helper 1 (Th1) y T citotóxicas con el consecuente descenso de interleucinas 2 (IL-2), interferón-γ (INFγ) y FNTß. Pero no todos los parámetros de la función inmune están disminuidos, de hecho, se produce una regulación ascendente de las células T-helper 2 (Th2) aumentando la secreción de IL-4, IL-6 e IL-13.

En casos severos, la infección por COVID-19 está asociada con una tormenta de citoquinas, que se caracteriza por concentraciones plasmáticas aumentadas de IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, INFγ inducible por proteína 10, proteína 1 quimioatrayente de monocitos, proteína inflamatoria 1 alfa y factor de necrosis tumoral α (TNF-α) que puede ser causada por una potenciación del sistema inmune mediada por anticuerpos. Dado que las embarazadas en su primer y tercer trimestre están en un estado proinflamatorio, la tormenta de citoquinas inducida por COVID-19 puede inducir un estado inflamatorio más severo.

La elevación exagerada de las citocinas inflamatorias como la IL-6, que puede conducir a la llamada "tormenta de citoquinas", puede ser la causante de la lesión pulmonar aguda y el síndrome de distrés respiratorio (SDRA), provocando otros daños tisulares que progresan a fallo multiorgánico. Además, se observó elevación de interleucina-10 (IL-10) en pacientes con la forma grave de la enfermedad. Se sospecha que esto puede estar relacionado con la respuesta compensatoria antiinflamatoria, que puede ser responsable de un mayor número de infecciones secundarias (50%) y sepsis (100%) informadas en no sobrevivientes. Por consiguiente, se acepta que las interleucinas en concreto la IL6, suponen un biomarcador de enfermedad, así como de respuesta al tratamiento11.

Ferritina: la ferritina es un marcador de depósito de hierro, secretada principalmente por macrófagos y en menor medida por los hepatocitos. Sin embargo, su producción también está regulada por las citocinas inflamatorias y por tanto, es posible que no refleje con precisión las reservas de hierro en presencia de inflamación.

Durante la gestación se producen cambios inmunológicos para adaptarse a las diferentes etapas gestacionales: desde un estado proinflamatorio (beneficioso para la implantación del embrión y placentación) en el primer trimestre a un estado antiinflamatorio (útil para el crecimiento fetal) en el segundo trimestre, y finalmente alcanzando un segundo estado proinflamatorio (preparándose para la iniciación del parto) en el tercer trimestre12. Los niveles de ferritina varían según las semanas de gestación alcanzando niveles de 100 mg/l en el primer trimestre, desciende por debajo de 40mg/l en el segundo y tercer trimestre, llegando a un pico máximo de hasta 139mg/l en el postparto.

Los niveles normales son 28 mg/l - 164 mg/l, pero en series recogidas en pacientes con SARS CoV 2, llegaron a alcanzar cifras muy elevadas de hasta 959, lo que ha llevado a relacionar a la ferritina como indicador para predecir el paso a fases más agudas de la enfermedad. 11.

CLASIFICACIÓN EN ETAPAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y SU REPERCUSIÓN ANALÍTICA

Saddiqui et al. (13) defienden el reforzamiento de los sistemas de salud, para valorar y reconocer la progresión por etapas de la enfermedad COVID-19, en la intención de desplegar una terapia adecuada al período de la enfermedad y a la situación de cada paciente, orientando a mejorar los resultados. Este concepto se hace realmente importante en la embarazada, ya que además de la etapa de la enfermedad, es necesario analizar el trimestre o semanas de gestación en las que se produce la infección.

Se propone por tanto el uso de un sistema de clasificación de 3 etapas, reconociendo que la enfermedad COVID-19 presenta tres grados de gravedad creciente, que corresponden con hallazgos clínicos-analíticos distintos, respuesta al tratamiento y resultado clínico. Este enfoque estructurado para distinguir las fases de la enfermedad, pretende reconocer la patogenicidad del virus, así como la respuesta inmunológica en la que se encuentra la paciente, para facilitar la aplicación terapéutica y evaluar su respuesta al tratamiento.

Estadio I (leve) o Infección temprana: esta etapa ocurre en el momento de la inoculación o primoinfección, que comprende desde el periodo de incubación hasta el inicio de síntomas, generalmente leves e inespecíficos, como malestar general, fiebre y tos seca. Los parámetros analíticos en esta fase, pueden revelar linfopenia y neutrofilia, sin otras anormalidades significativas. No suelen presentarse alteraciones en el dímero D, más que las asociadas a la semana de la gestación.

Estadio II (moderada) – Afectación pulmonar: en esta segunda fase se establece la enfermedad pulmonar, la cual no es etapa obligatoria, ya que existen pacientes que tras superar la enfermedad de forma leve, pasan directamente a una fase de curación. Se ha demostrado que cuando aparece la afectación pulmonar, existe multiplicación viral e inflamación localizada a nivel de vía aérea, provocando neumonía viral con síntomas propios de un patrón consolidado a nivel de parénquima.

A nivel analítico, en esta fase, se encuentra linfopenia junto con elevación de transaminasas. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no notablemente. Cabe señalar, que la procalcitonina sérica está a nivel bajo a normal, con PCR elevada. El dímero D se mantiene en parámetros normales ajustados también al trimestre de gestación12.

Etapa III (severa) - Hiperinflamación sistémica: Esta etapa es la más grave de las tres, y tan solo una minoría de pacientes y gestantes con COVID-19 la desarrollará. Se manifiesta como un síndrome de inflamación sistémica, no solo a nivel respiratorio. Es en esta fase donde los marcadores de respuesta sistémica comienzan a alterarse.

Las citocinas inflamatorias y los biomarcadores como la IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1-α, factor de necrosis tumoral-α, C reactivo, son los factores determinantes en esta etapa inflamatoria. La proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D están significativamente elevados en pacientes que alcanzan esta fase y proporcionalmente elevados en casos que llegan a etapas más graves de la enfermedad, por lo que se la identifica como un factor predictivo del desarrollo de complicaciones severas.

La troponina y el péptido natriurético tipo B (proBNP) también pueden elevarse en la etapa III. Según los hallazgos encontrados por Aggawarwal et al, (14) en una serie de 10 pacientes hospitalizados graves, 3 de ellos mostraron leucocitosis, linfopenia y trombocitopenia. Otros hallazgos analíticos fueron la hiponatremia, la creatinina que estaba elevada al ingreso, así como los niveles de aminotransferasa. Por otra parte, los valores de reactantes de fase aguda, como PCR, aumentaron en los 10 pacientes, así como la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH).

CONCLUSIONES

Los datos disponibles en gestantes con COVID-19 son limitados para emitir recomendaciones específicas. Los primeros estudios de casos, así como la información respecto a SARS, MERS y otras infecciones respiratorias, sugieren que las embarazadas pueden tener un curso clínico severo, no solo a nivel respiratorio, sino también a nivel circulatorio derivado de la situación procoagulante basal que supone la gestación. Actualmente, es posible concluir que el tratamiento de soporte respiratorio es básico para el control de la enfermedad, así como el buen control de la situación inflamatoria, pero que la prevención de complicaciones trombóticas es fundamental.

Los parámetros analíticos, no solo indican la gravedad de la situación de la paciente, sino también, permiten adaptar las estrategias terapéuticas e incluso, parecen predecir la evolución hacia una resolución del cuadro o por el contrario, un empeoramiento de la gestante hacia un cuadro más grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rasmussen S, Smulian JC, Lednicky JA et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020; 222(5):415-426.
2. Wu C, et al. Clinical Manifestation and Laboratory Characteristics of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. Virol Sin. 2020; 20:1-6.
3. Chen N, Zou M, Dong X, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person trasnmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020; 395(10223):514-523.
4. Liu D, Li L, Wu X, et al. Pregnancy and perinatal Oucomes of Women with coronavirus disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analisys. AJR Am J Roentgenol. 2020; 18:1-6.

5. Bajo Arenas JM, Melchor Marcos JC, Mercé LT. Fundamentos de obstetricia. 2007. SEGO.
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. [13 March 2020; acceso 11 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected.
7. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. Am J Clin Nutr 2017;106(Suppl):1567S-74S.
8. Gutiérrez García I, Pérez Cañadas P, Martínez Uriarte J. D-dimer During Pregnancy: Establishing Trimester-Specific Reference Intervals. Scand J Clin Lab Invest. 2018;78(6):439-442.
9. Barnes GD, Burnett A, Allen A. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020; 21:1-10.
10. Romem Y, Artal R. C-reactive protein in pregnancy and in the postpartum period Am J Obstet Gynecol. 1985 Feb 1;151(3):380-3. doi: 10.1016/0002-9378(85)90307-2.
11. Brandon M, Henry MH, Santos de Oliveira S. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clinic Chem and Lab Med: 2020 April 10.
12. Mor, G, Cardenas, I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am. J. Reprod. Immunol. 2010; 63, 425-433.
13. Saddiqi HK, Lang J, Nauffal V, et al. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. JACC Basic Transl Sci. 2020; 5(5):518-536.
14. Aggarwal et al.: Early report describing patients hospitalized with COVID-19 in the US. Diagnosis 2020; 7(2): 91-96.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES
Dra. Amira Alkourdi
dra_ami@hotmail.com
Granada. España