UCUENCA

Facultad de Ciencias Químicas
Carrera de Bioquímica y Farmacia

“*Biomarcadores trombo inflamatorios de valor pronóstico en la progresión a COVID-19 severo en pacientes mayores a 18 años*”

Trabajo de titulación previo a la obtención
del título de Bioquímica Farmacéutica

Autora:
María José Tapia Sisalima
CI: 0105565303
Correo electrónico: mjose.tapias@hotmail.com

Tutora:
Dra. Zulma Beatriz Zamora Burbano MSc.
CI: 1713692976

Cuenca, Ecuador
18 de julio de 2022

RESUMEN

La infección respiratoria causada por el virus *SARS-CoV-2* fue declarada pandemia en marzo de 2020 debido a su alarmante nivel de contagio, propagación y curso clínico impredecible, representando un reto de investigación a nivel científico, médico y de diagnóstico clínico. En un porcentaje significativo de los casos, la enfermedad infecciosa puede sufrir un rápido avance y progresar hacia un estado grave, desarrollando complicaciones que pueden llegar a consecuencias fatales. El análisis de diversos parámetros de laboratorio y la revisión de signos y síntomas permiten identificar en qué estado de la enfermedad se encuentran los pacientes, con el propósito de brindar la atención oportuna necesaria y anticipar el progreso hacia un estado severo. El objetivo de esta investigación fue analizar la utilidad de marcadores inflamatorios e infecciosos: proteína C-reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), ferritina y el dímero-D como marcador de coagulación y el valor pronóstico que presentan los mismos en el progreso de la COVID-19. La presente revisión bibliográfica se realizó mediante una búsqueda en diferentes bases digitales de información disponible y publicada durante la emergencia sanitaria. Los pacientes participantes dentro de los estudios seleccionados presentaron diagnóstico positivo para *SARS-CoV-2* y edad mayor a 18 años. Los resultados evidenciaron que una medición de ferritina superior a 828 ng/mL se encuentra asociada a severidad y superior a 1700 ng/mL a mortalidad, el valor de la PCR superior a 108 mg/L se asocia con enfermedad severa, la PCT no está asociada únicamente a coinfección, pero valores incrementados se relacionan con peor pronóstico para el paciente y el dímero-D incrementado 10 veces más que el rango referencial se asocia a complicaciones tromboembólicas.Por tanto, los marcadores en estudio presentan utilidad y aplicabilidad como un factor independiente de severidad y pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19.

Palabras clave

COVID-19. Coronavirus. SARS-CoV-2. Biomarcadores. Ferritina. PCR. Proteína C-reactiva. Dímero-D. Procalcitonina. PCT. Severidad.

ABSTRACT

The respiratory infection caused by *SARS-CoV-2* was declared as pandemic in March 2022, due to high levels of contagious, spreading, and unpredictable clinic path, representing as a scientific challenge about investigation towards a scientific level, medical and clinic diagnostic. A significative percentage of cases, the disease could have a quick advance and progress to a several condition, developing complications that can lead to deadly consequences. A vast analysis of different lab parameters along with checking of vital signs and symptoms allow to identify which state of the disease the patients are, so it would allow to give a timely attention required to anticipate towards a worst scenario. This research was aimed to analyze the usefulness of inflammatory and infectious indicators was analyzed as C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), ferritin and D-dimer as a coagulation marker, and the prognostic value that all of them represent in the spread of COVID-19. In the following scientific literature review a search was carried out on diverse digital scientific sources of the available information published during the sanitary emergency "pandemic". The patients participating in the selected studies presented a positive diagnosis for *SARS-CoV-2* and were older than 18 years. Results showed that a measurement of ferritin higher than 828 ng/mL is associated with severity and higher than 1700 ng/mL with mortality, the CRP value higher than 108 mg/L is associated with a severe disease, PCT is not associated only with coinfection, but increased values are related to a poor prognosis and the D-dimer increased 10 times more than the reference range is associated with thromboembolic complications. In conclusion, these biomarkers are useful and applicable as an independent factor for predicting mortality and severity in patients with COVID-19.

Keywords

COVID-19. Coronavirus. SARS-CoV-2. Biomarkers. Ferritin. CRP. C-reactive protein. D-dimer. Procalcitonin. PCT. Severity.

UCUENCA

ÍNDICE

RESUMEN 2
ABSTRACT 3
ÍNDICE 4
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES 6
ÍNDICE DE TABLAS 7
DEDICATORIA 10
AGRADECIMIENTO 11
1. CAPÍTULO I 12
1.1. Introducción 12
1.1 Objetivos 15
1.1.1 Objetivo General 15
1.1.2 Objetivos Específicos 15
2.1 Enfermedad por Coronavirus-19 16
2.1.1 Agente etiológico 16
2.1.2 Estructura viral 17
2.1.3 Patogénesis 20
2.1.4 Activación de la respuesta inmune 22
2.1.5 Manifestaciones clínicas 22
2.1.6 Complicaciones clínicas en casos moderados y graves 25
2.1.7 Diagnóstico viral 28
2.1.8 Tratamiento 29
2.1.9 Vacunas 30
2.2 Marcadores trombo inflamatorios 33
2.2.1 Ferritina 33
2.2.2 Dímero-D 35
2.2.3 Proteína C-reactiva 37
2.2.4 Procalcitonina 38
3. CAPÍTULO III MATERIALES Y MÉTODOS 40
3.1 Diseño de Investigación 40
3.2 Localización geográfica 40

3.3 Universo o muestra 41
3.4 Criterios de inclusión 41
3.5 Criterios de exclusión.....41
3.6 Recolección de datos.....42
4. CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 45
4.1 Identificación del incremento de ferritina como marcador de severidad y mortalidad.....45
4.1.1 Resultados de la utilidad de la ferritina y la severidad en la COVID-19.....45
4.1.2 Resultados de la utilidad de la ferritina y el pronóstico de mortalidad en la COVID-19.....46
4.2 Dímero-D como predictor de alteraciones tromboembólicas en la COVID-19 48
4.2.1 Dímero-D y Coagulación Intravascular diseminada (CID) en pacientes con COVID-19 48
4.2.2 Resultados de la relación entre dímero-D y Tromboembolismo venoso (TEV).....49
4.2.3 Resultados de la relación entre dímero-D y Tromboembolismo pulmonar (TEP) 50
4.2.4 Resultados comparativos de la utilidad del dímero-D y la predicción de mortalidad.....51
4.3 Análisis del comportamiento de la procalcitonina (PCT) en la progresión de la COVID-19 52
4.3.1 Resultados de la relación de la PCT y presencia de infecciones bacterianas.....52
4.4 Análisis de la utilidad de la PCR como marcador de riesgo en pacientes con COVID-19 55
4.4.1 Resultados de la relación entre el valor de PCR y casos de COVID-19 severo 55
4.4.2 PCR como marcador de mortalidad en la COVID-19 56
CONCLUSIONES.....58
RECOMENDACIONES.....59
BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS 60
ANEXOS.....69

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Estructura del virus *SARS-CoV-2* 19
Ilustración 2. Estructura genómica del *SARS-CoV-2* 19
Ilustración 3. Patogénesis del *SARS-CoV-2* 20
Ilustración 4. Frecuencia de síntomas en pacientes con COVID-19 23
Ilustración 5. Criterios diagnósticos para cid según la ISTH y JAAM 26
Ilustración 6. Flujograma extracción de artículos 44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Utilidad de la ferritina como pronóstico de severidad en la COVID-19 45
Tabla 2. Utilidad de la ferritina y el pronóstico de mortalidad 46
Tabla 3. Resultados de la relación entre dímero-D y CID en pacientes con COVID-19..... 48
Tabla 4. Resultados de la relación entre dímero-D y TEV 49
Tabla 5. Resultados de la relación entre dímero-D y TEP..... 50
Tabla 6. Relación entre el dímero-D y mortalidad en pacientes con COVID-19 51
Tabla 7. PCT, pronóstico de complicaciones y presencia de coinfección en COVID-19 52
Tabla 8. Resultados de la relación entre PCR y COVID-19 severo..... 55
Tabla 9.PCR como marcador de mortalidad en la COVID-19 56

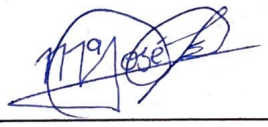
UCUENCA

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Yo, María José Tapia Sisalima, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "*Biomarcadores trombo inflamatorios de valor pronóstico en la progresión a COVID-19 severo en pacientes mayores a 18 años*", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 18 de julio de 2022



María José Tapia Sisalima
C.I: 0105565303

UCUENCA

Cláusula de Propiedad Intelectual

Yo, María José Tapia Sisalima, autora del trabajo de titulación "*Biomarcadores trombo inflamatorios de valor pronóstico en la progresión a COVID-19 severo en pacientes mayores a 18 años*", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 18 de julio de 2022

María José Tapia Sisalima
C.I: 0105565303

DEDICATORIA

Al pilar de mi vida, mis padres; a mi madre Carmita, mi modelo a seguir, por ser mi cómplice en esta vida, en esta etapa y en este camino, eres mi mayor inspiración y fortaleza. A mi padre Mauro, por compartirme su sabiduría y enseñarme dedicación y disciplina, por escucharme siempre y apoyarme de manera incondicional.

A mis hermanos, la bendición de crecer con ustedes me convirtió en lo que soy, me inspiran, me enorgullecen, me motivan día a día, por apoyarme en mis sueños y cuidar de mí; Juan Diego y Juana, por creer en la pequeña científica que puedo llegar a ser, y Andrés, mi mejor amigo, compañero de vida y superhéroe.

A mi abuelo José que me cuida desde el cielo, a mi tía Gloria por confiar siempre en mi capacidad, y a mi Rosi, por la paciencia, amor y cariño todos los días.

A mis amigas y amigos, con quienes compartí estos maravillosos años, por el aprendizaje, las horas de estudio, risas, momentos inolvidables y por su soporte en los momentos difíciles.

Y a mis pequeñas, Sara y Sofía, luz y felicidad en mi vida.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, por señalarme el camino que me condujo a esta carrera y ahora permitirme culminar la misma de manera satisfactoria.

A mi núcleo familiar por el apoyo incondicional brindado durante estos años, por ser parte de mis sueños y felicidad.

A mi directora de tesis, Dra. Zulma Zamora, por brindarme su conocimiento, sabiduría, confianza y soporte durante toda la carrera, así como durante el desarrollo del trabajo de titulación.

A los y las docentes que enseñan con pasión, me permitieron enamorarme de esta carrera, crecer como profesional y como persona.

1. CAPÍTULO I

1.1. Introducción

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (*SARS-CoV-2*), ha sido la causa de muerte de millones de personas alrededor del mundo, dejando más de seis millones de víctimas desde su aparición en Wuhan, China, en diciembre de 2019; región en donde se reportaron casos inexplicables de neumonía en un grupo de personas que frecuentaban un mercado de la ciudad. Posteriormente, científicos e investigadores de la localidad, identificaron al agente causal como una nueva cepa de coronavirus humano. A inicios de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS), designó a la patología como Enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19) y declaró al brote como una emergencia de salud pública de importancia internacional debido a su un alto grado de trasmisibilidad. La difusión viral rápidamente alcanzó todo el mundo, aumentando 13 veces la cantidad de personas infectadas fuera de China y triplicando el número de países implicados. En marzo de 2020, la enfermedad fue declarada como pandemia (Center for Systems Science and Engineering, 2022; Ciaccio & Agnello, 2020; Kermali et al., 2020).

La OMS ha clasificado los casos de COVID-19 en leves, moderados, severos y críticos, estratificación que resulta fundamental para el cuidado y tratamiento oportuno de los pacientes. Los casos leves presentan únicamente infección del tracto respiratorio superior, los pacientes moderados tienen neumonía, pero no requieren oxígeno mientras que los pacientes severos y críticos requieren oxígeno suplementario, ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación asistida (Alle et al., 2022; Kermali et al., 2020).

La infección por *SARS-CoV-2* se puede manifestar también de forma asintomática y cuando presenta síntomas clínicos, éstos son de manera más frecuente fiebre, tos, mialgia, cefalea, disnea, fatiga, diarrea, somnolencia, sin embargo, en ciertos casos, la enfermedad conlleva a complicaciones clínicas en la función respiratoria, lesiones a nivel cardíaco, renal, hepático, eventos trombóticos, hemorrágicos y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo que conduce a una falla multiorgánica que puede llevar a la muerte; situación que se presentan con mayor frecuencia en pacientes de la tercera edad o aquellos que presentan comorbilidades como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, hipertensión, cáncer, situaciones de inmunosupresión, entre otras. (Ciaccio & Agnello, 2020; Kutsuna, 2021).

El laboratorio proporciona un apoyo fundamental para el adecuado manejo clínico de la COVID-19, desde el cribado hasta el diagnóstico, pronóstico y seguimiento. Tras la evaluación médica, el cuadro clínico se puede interpretar de manera más confiable con el uso de marcadores biológicos, conocidos como biomarcadores. Al ser la COVID-19 una patología nueva, el panel de pruebas de laboratorio empleadas al inicio de la emergencia sanitaria fue disperso, pues se solicitaba el análisis de diversos marcadores bioquímicos, renales, hematológicos, hepáticos, entre otros, incluyendo parámetros no específicos, los cuales posteriormente dejaron de ser de utilidad, no obstante, otros biomarcadores adquirieron mayor importancia al ser considerados marcadores pronóstico de severidad y mortalidad para la enfermedad (Tjendra et al., 2020).

La bibliografía reporta ciertos parámetros de laboratorio estudiados que indican empeoramiento clínico y lo relacionan con enfermedad grave. Tendencias observadas por mediciones seriadas de laboratorio durante la estancia hospitalaria reportan el aumento de glóbulos

blancos impulsado por neutrófilos elevados, disminución de CD4 y CD8, disminución progresiva del recuento de linfocitos, la elevación de enzimas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), biomarcadores renales, nitrógeno ureico, creatinina y trastornos en medidas de coagulación. Además, reportes divulgados resaltan la importancia de marcadores inmunológicos, puesto que su aumento suele ser significativo en pruebas como la proteína C-reactiva (PCR), la IL-6 y ferritina sérica (Henry et al., 2020; Tjendra et al., 2020).

Un mayor volumen de informes ahora publicados, permite un análisis más completo acerca de los datos de laboratorio que la comunidad científica y médica requiere para el tratamiento de los pacientes, para de esta manera definir aquellos que están en mayor riesgo de desarrollar formas severas y quienes tienen menor probabilidad de sobrevivir (Henry et al., 2020). A pesar de los importantes avances en estudios sobre la utilidad de marcadores inflamatorios e infecciosos, aún existen vacíos y contradicciones que respalden de manera certera el valor pronóstico que presentan los biomarcadores inflamatorios en el progreso de la COVID-19.

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo explorar el papel de diferentes marcadores biológicos en la patogénesis de la enfermedad por Coronavirus-19 y evaluar la variación de sus niveles dependiendo la severidad de la enfermedad. Se seleccionaron marcadores inflamatorios: PCR, PCT y ferritina y el dímero-D como marcador de coagulación. La revisión bibliográfica permitirá recopilar información publicada de estudios científicos en distintos países alrededor del mundo en pacientes mayores a 18 años de edad y analizar la misma con la finalidad de establecer la utilidad de estos parámetros como marcadores predictivos.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo General

Analizar el valor predictivo de biomarcadores trombo inflamatorios que permitan monitorear la posible progresión a una enfermedad severa de COVID-19

1.1.2 Objetivos Específicos

- Identificar si el incremento de ferritina actúa como un marcador de severidad y mortalidad en pacientes COVID-19
- Valorar el dímero-D como predictor de alteraciones tromboembólicas y tromboembolismo pulmonar como complicación de la COVID-19
- Evaluar la utilidad de la PCR como marcador potencial en la estratificación del riesgo en pacientes con COVID-19
- Analizar el comportamiento de la PCT en la progresión de la enfermedad por Coronavirus-19 y la posible presencia de una coinfección

2. CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Enfermedad por Coronavirus-19

2.1.1 Agente etiológico

El Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus-2 (*SARS-CoV-2*) pertenece taxonómicamente a la familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales*, familia que se subdivide de acuerdo a características genéticas y antigénicas en cuatro géneros: α, β, γ, y δ. Los coronavirus α y β infectan a mamíferos y son de importancia médica, mientras que los géneros γ y δ son mayormente de interés veterinario. Generalmente, los coronavirus no causan enfermedades graves en humanos, sin embargo, algunas variantes existentes fueron responsables de epidemias como el Síndrome Respiratorio agudo grave (*SARS*, por sus siglas en inglés) en los años 2002-2003 con inicios en Foshan, China y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (*MERS*) en el año 2012 con origen en Jeddah, Arabia Saudita (Díaz-Castrillón & Toro-Montoya, 2020; Hu et al., 2021; Yang et al., 2020).

A diferencia del *SARS-CoV* y el *MERS-CoV* en genética y epidemiología, el *SARS-CoV-2* es un nuevo β-coronavirus responsable del brote actual por coronavirus humano (HCoV) y de la enfermedad COVID-19 denominada así por la OMS en enero de 2020 (Yang et al., 2020). Los brotes representan una amenaza para los seres humanos y para la economía mundial debido a su rápida y fácil proliferación, así como las consecuencias fatales a las que dan lugar (Hu et al., 2021).

En diciembre de 2019 se registró el primer brote de neumonía causado por el *SARS-CoV-2* en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China en un grupo de trabajadores y visitantes del

mercado *Huanan Seafood Wholesale Market*, lugar en el que la población local comercializaba pescados, mariscos, carnes y algunos animales silvestres. El brote se propagó rápidamente por diferentes regiones del país, el continente asiático y posteriormente otros países del mundo, razón por la cual en marzo de 2020 fue declarada por la OMS como pandemia (Díaz- Castrillón & Toro-Montoya, 2020).

Los cambios genéticos en los virus, incluido el *SARS-CoV-2*, resultan en la aparición de diferentes variantes, las cuales afectan tanto sus características fenotípicas como epidemiológicas. La OMS clasificó a las distintas variantes como variantes de preocupación (VOC) y variantes de interés (VOI) con el fin de enfatizar el seguimiento e investigación a nivel global (World Health Organization, 2021).

Para enero 2022, las VOC designadas son las variantes Alpha, Beta, Gamma, Delta y Omicron, asociadas a cambios de importancia para la salud pública mundial, ya sea por aumento de la transmisibilidad o cambio en la epidemiología, aumento de virulencia o cambio en la presentación clínica, disminución de la eficacia en diagnóstico, vacunación o terapéutica. Por otro lado, las VOI afectan distintas características del virus y podrían presentar cierto impacto epidemiológico, en este grupo se encuentran las variantes Lambda y Mu (World Health Organization, 2021).

2.1.2 Estructura viral

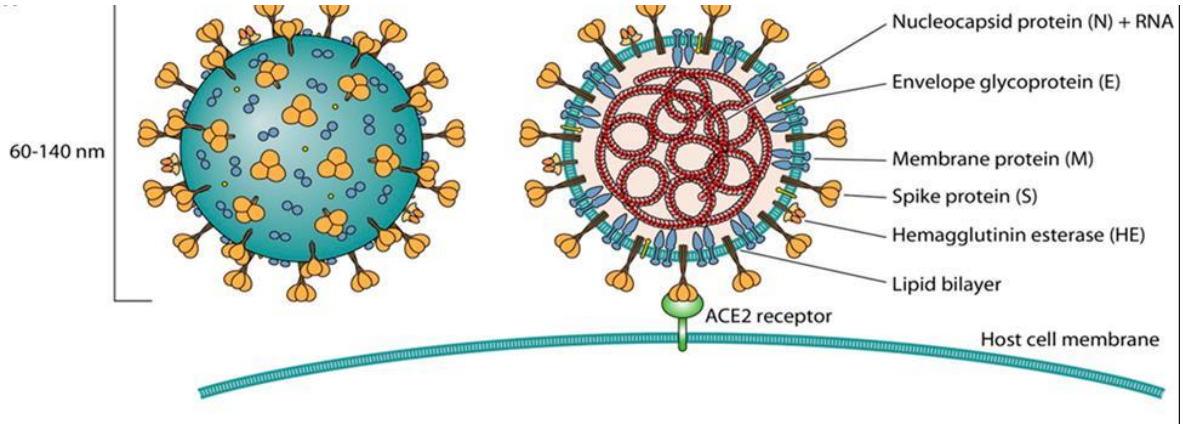
El *SARS-CoV-2* exhibe una forma esférica con un diámetro que oscila entre 60-140 nm y posee muchos picos en su superficie con una longitud entre 9 y 12 nm, su genoma consta de ARN monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA) (Güler et al., 2021). El *SARS-CoV-2* se compone

de cuatro proteínas estructurales responsables de los procesos de replicación y entrada a la célula huésped y son la proteína de nucleocápside (N), la proteína de membrana (M), proteína de envoltura (E) y proteína de espícula, espiga o *spike* (S), esta última confiere al virión una apariencia de corona solar revelada al microscopio electrónico. Las proteínas S, E y M se encuentran en la envoltura lipídica que forma la membrana viral mientras que la proteína N está unida al genoma de ARN (Güler et al., 2021; Wang et al., 2020).

La proteína S es una glicoproteína transmembrana de tipo I conformada por dos subunidades, la subunidad S1 que contiene el dominio de unión al receptor (RBD) mediador en la unión al receptor enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA2) ubicado en la superficie de la célula huésped y la subunidad S2 que permite la fusión entre el virus y la membrana de la célula huésped (Gitman et al., 2021). Al comparar la proteína S del *SARS-CoV-2* con el *SARS-CoV* y *MERS-CoV*, esta posee una mayor longitud conformada por 1273 amino ácidos. La proteína *SARS-CoV-2* S es un objetivo esencial para investigación terapéutica, diagnóstica y biológica (Güler et al., 2021; Wang et al., 2020).

La proteína E es la proteína estructural más pequeña y desempeña una serie de funciones clave en la replicación viral, como formación de envoltura, ensamblaje viral e interactúa con las proteínas de la célula huésped. Por otro lado, la proteína estructural más abundante es la proteína M, la cual tiene un papel importante en el empaquetado del ARN y ensamblaje viral, dando forma la envoltura viral (Wang et al., 2020). En la nucleocápside únicamente se encuentra la proteína N, la cual participa en la replicación viral y es responsable de empaquetar ARN viral en nuevos viriones (Ye et al., 2020).

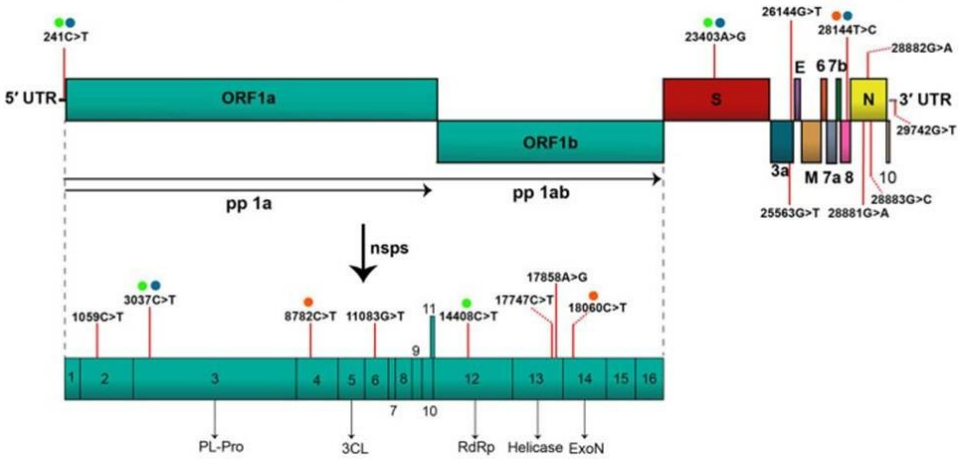
Ilustración 1. *Estructura del virus SARS-CoV-2*



Fuente: Gitman et al. (2021)

El material genético del *SARS-CoV-2* se presenta en la Ilustración 2, el extremo 5' contiene el gen ORF, el más grande de todo el genoma, el cual se subdivide en dos regiones, ORF1a y ORF1b, los que se traducen en las poliproteínas pp1a y pp1ab y su función consiste en la replicación del genoma viral y la transcripción de ARNm subgenómico. En el extremo 3' se codifican los genes de las cuatro proteínas estructurales, S, E, M, N y ocho proteínas accesorias (Gitman et al., 2021; Soto, 2020).

Ilustración 2. *Estructura genómica del SARS-CoV-2*



Fuente: Gitman et al. (2021)

2.1.3 Patogénesis

El *SARS-CoV-2* usa el mismo receptor que el *SARS-CoV*, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) pero con una afinidad de 10 a 20 veces mayor. La ECA2 está presente en las células diana del huésped, principalmente en las células alveolares tipo 2 del pulmón, sin embargo, también se expresa en otros órganos como el corazón, riñón, estómago, vejiga, esófago e intestino, además se halla en las células epiteliales de la lengua dentro de la cavidad oral (Soto, 2020). La función del receptor ECA2 es transformar la angiotensina I en angiotensina 1-9 y la angiotensina II en angiotensina 1-7 (Díaz-Castrillón & Toro-Montoya, 2020; Soto, 2020).

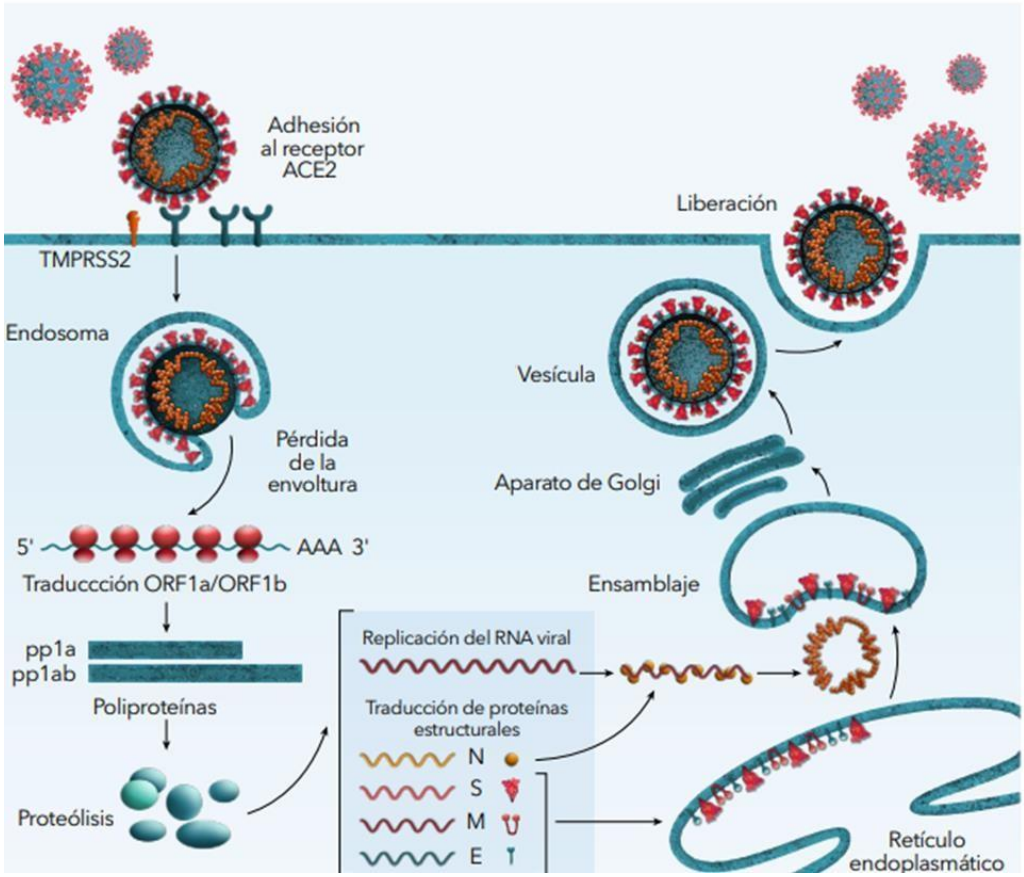
La infección inicia con la unión del virus al receptor ECA2 ubicado en la superficie celular mediante la proteína espiga, el *SARS-CoV-2* además requiere utilizar la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2) para el reconocimiento de la proteína S y la internalización del complejo por la célula huésped (Hu et al., 2021). El virus ingresa mediante endocitosis a la célula hospedera después de la ruptura de la proteína S por la TMPRRS2 (Soto, 2020).

Al encontrarse en el citoplasma, la nucleocápside se libera y permite la salida del material genético del *SARS-CoV-2*. El ARN genómico actúa como ARNm y es responsable de la transcripción de la replicasa viral mediante los genes ORF1a y ORF1b, los que se traducen en las poliproteínas pp1a y pp1ab (Soto, 2020). A partir de estas poliproteínas, se producen 16 proteínas no estructurales (nsp1-16) necesarias para formar el complejo replicasa transcriptasa (RTC), cuya función es la replicación y transcripción genómica en los ribosomas. El RTC a su vez sintetiza ARNm subgenómico (sgRNA) encargado de la síntesis de las proteínas estructurales S, M, E, N y proteínas accesorias, procedimiento que se lleva a cabo en el retículo endoplasmático,

posteriormente estas proteínas se desplazan hacia el aparato de Golgi donde son ensambladas junto con la nucleocápside y forman viriones. Finalmente, las nuevas partículas virales son transportadas a la superficie celular en vesículas y liberadas hacia el exterior mediante exocitosis (Díaz-Castrillón & Toro-Montoya, 2020; Rahimi et al., 2021; Soto, 2020; Vargas-Laraet al., 2020).

El mecanismo de ingreso del *SARS-CoV-2* a la célula huésped, traducción, transcripción y replicación viral se presenta en la Ilustración 3.

Ilustración 3. *Patogénesis del SARS-CoV-2*



Fuente: Díaz-Castrillón & Toro-Montoya (2020)

2.1.4 Activación de la respuesta inmune

La COVID-19 se caracteriza por presentar una respuesta hiperinflamatoria en el huésped denominada “tormenta de citocinas” que es una respuesta inflamatoria sistémica inducida por la inmunidad natural y celular, en donde existe una no controlada liberación de citocinas proinflamatorias responsables de la inflamación pulmonar como la IL1B, IL1RA, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12p70, IL13, IL15, IL17A, TNFα, entre otras. La respuesta inmunológica inicial del huésped inicia por la acción proinflamatoria de linfocitos, macrófagos y neutrófilos, causando lesiones a nivel pulmonar en las células alveolares y daño en el endotelio conocido como endotelitis (Ciaccio & Agnello, 2020; Serra Valdes, 2020).

2.1.5 Manifestaciones clínicas

La enfermedad por Coronavirus-19 es variable y puede presentarse desde una infección asintomática hasta casos de pacientes con neumonía grave que requerirán ventilación mecánica llegando a un desenlace fatal. La enfermedad causa principalmente infección del tracto respiratorio inferior con síntomas como fiebre, tos y fatiga en la mayor parte de los pacientes (Díaz-Castrillón & Toro-Montoya, 2020). La literatura e investigación actual indica que debe ser considerada como una enfermedad sistémica puesto que puede involucrar y presentar complicaciones a nivel cardiovascular, gastrointestinal, inmunológico, hematopoyético, entre otros (Eljilany & Elzouki, 2020; Yu et al., 2020).

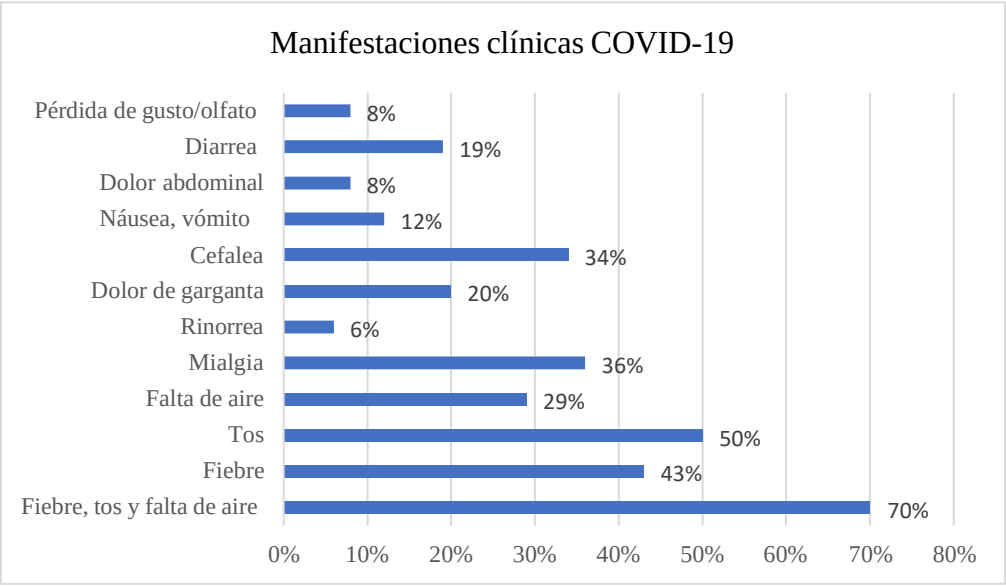
El período de incubación de la enfermedad es ≤ 14 días, y la mayoría de los casos desarrollan síntomas aproximadamente 5 días después del contagio. Los pacientes con COVID-19 pueden presentar una amplia gama de manifestaciones clínicas que incluyen dentro de los síntomas

más frecuentes fiebre, tos y disnea y otros menos comunes como producción de esputo, cefalea, hemoptisis, diarrea, entre otros. Los casos pueden desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), requerir el ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica, principalmente en ancianos y pacientes con enfermedades subyacentes (Vargas-Lara et al., 2020).

Al inicio, la enfermedad fue caracterizada por la tríada fiebre, tos y falta de aire, sin embargo, posteriormente el Centro Estadounidense para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) añadió escalofríos, dolor muscular, cefalea, dolor de garganta y pérdida del gusto u olfato a la sintomatología (Da Rosa Mesquita et al., 2021).

La frecuencia de síntomas clínicos en un estudio desarrollado en EEUU en 370 000 pacientes con infección por *SARS-CoV-2* reveló los resultados presentados en la Ilustración 4 a continuación:

Ilustración 4. *Frecuencia de síntomas en pacientes con COVID-19*



Fuente: *Stokes et al. (2020)*

Los síntomas neurológicos se encuentran entre las manifestaciones clínicas más frecuentes, desarrollándose en algunos individuos hiposmia y disgeusia explicado por el potencial neuro invasivo del virus, síntomas importantes en el diagnóstico diferencial de la infección por *SARS CoV-2*. Por otro lado, los síntomas dermatológicos se han asociado recientemente con la enfermedad, incluyendo erupciones eritematosas y urticaria, no obstante, son poco frecuentes (Da Rosa Mesquita et al., 2021).

La frecuencia de síntomas gastrointestinales se presenta de manera menos alarmante que los síntomas y complicaciones de tipo respiratorio. Stokes, *et al*., (2019) reporta la frecuencia de síntomas gastrointestinales entre un 9 y 13% en pacientes contagiados con COVID-10 e incluye diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Por otro lado, Vargas-Lara *et al*., (2020) menciona que se reportan síntomas como diarrea, náusea, disminución del apetito y anorexia en un 79% de los pacientes hospitalizados por la enfermedad.

Las infecciones asintomáticas hacen referencia a los pacientes con detección positiva de *SARS-CoV-2* pero con ausencia de síntomas o signos clínicos típicos, y/o anomalías aparentes en las imágenes, incluida la tomografía computarizada (TC) de pulmón, generalmente se presentan en pacientes jóvenes y sin comorbilidades. Las infecciones asintomáticas no tienen una incubación especial debido a la ausencia de signos clínicos, sin embargo, investigaciones realizadas señalan que la carga viral detectada en poblaciones asintomáticas es similar a la de los pacientes sintomáticos, lo que indica que las infecciones asintomáticas tienen el potencial de transmisión, por lo que es necesario cuarentena durante 14 días (Gao et al., 2020).

2.1.6 Complicaciones clínicas en casos moderados y graves

Según la OMS y la Comisión Nacional de Salud de China, los casos graves de COVID-19 se caracterizan por presentar uno o varios de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria (FR) >30 respiraciones/min, saturación de oxígeno (SpO2) <90%, dificultad respiratoria grave, condiciones que posteriormente requieren ventilación mecánica o terapia de soporte (Shen et al., 2021).

Se observa, además, ruidos respiratorios, manifestaciones sistémicas que posteriormente pueden desarrollar complicaciones críticas como SDRA, sepsis, lesiones a nivel cardíaco o renal, disfunción hepática, coinfecciones, arritmias, entre otras. Estos eventos se presentan de manera más frecuente en personas de la tercera edad y/o en pacientes con enfermedades subyacentes tales como trastornos cardiovasculares, hipertensión, diabetes, EPOC, etc. Además, en los hallazgos radiológicos se puede observar opacidades en vidrio esmerilado y consolidación en la periferia de los pulmones (Da Rosa Mesquita et al., 2021; Kutsuna, 2021; Vargas-Lara et al., 2020).

Las complicaciones que se pueden presentar a nivel trombótico, son descritas a continuación:

Coagulación intravascular diseminada (CID): es un síndrome que se manifiesta como fenómeno secundario a diversas condiciones como infecciones graves, traumas, alteraciones vasculares, neoplasias, catástrofes obstétricas y otros eventos. No es una entidad clínica independiente, sino que siempre es una complicación de otra enfermedad que resulta en la activación de los sistemas endógenos de coagulación y déficit de fibrinólisis (Arango, 2011; Levi, 2018). Se encuentra asociada con un alto riesgo de trombosis macro y microvascular y coagulopatía de consumo progresiva, produciendo sangrados, además el daño grave a la

microvasculatura puede conducir a disfunción orgánica (Papageorgiou et al., 2018).

En la COVID-19, las reacciones inmunomediadas, la tormenta de citocinas y la endotelitis inducida por el virus son factores responsables del aumento del factor tisular, lo que puede conducir a CID. Además, existen reportes que han demostrado que la CID en pacientes con COVID-19 se encuentran asociados con un peor pronóstico del paciente (Akram et al., 2021; Asakura & Ogawa, 2021).

El diagnóstico de CID se basa en hallazgos clínicos, la causa subyacente que da origen a la entidad y el análisis de una variedad de parámetros de laboratorio, dentro de los cuales se encuentra el recuento de plaquetas, TP, TPTa, fibrinógeno, productos de degradación de fibrina como el dímero-D y degradación de fibrina/fibrinógeno (FDP) (Yamakawa et al., 2019).

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) y la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM) han establecido criterios para su diagnóstico:

Ilustración 5. *Criterios diagnósticos para CID según la ISTH y JAAM*

Factors	Points	ISTH Overt DIC	JAAM DIC
Platelet counts	3	–	<80 $\times 10^9$/L or > 50% decrease/24 hours
	2	<50 $\times$ 10^9/L	–
	1	≥50, <100 $\times$ 10^9/L	≥80, <120 $\times 10^9$/L or 30%-50% decrease/ 24 hours
FDP	3	Strong increase	≥25 μg/mL
	2	Moderate increase	–
	1	–	≥10, <25 μg/mL
Prothrombin time[a]	2	≥6 seconds	–
	1	≥3, <6 seconds	≥1.2
Fibrinogen	1	<100 g/mL	–
SIRS score	1	–	≥3
Points required to be criteria positive		5 points	4 points

Fuente: Yamakawa et al. (2019)

La Sociedad Americana de Hematología, ha escrito ciertas características observadas en la coagulopatía que presentan pacientes con COVID-19, diferenciándose de la CID clásica que se genera por cuadros de sepsis o traumatismos; en los pacientes con infección por *SARS-CoV-2* se observa un aumento del dímero-D, fibrinógeno, alargamiento de TP y TPTa, conjuntamente con elevación de marcadores inflamatorios, además la trombocitopenia es menos marcada y los eventos trombóticos se observan más que el sangrado (Akram et al., 2021; Moreno et al., 2021).

Tromboembolismo venoso (TEV): involucra la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). Esta condición se puede presentar independiente la edad y se observa principalmente en pacientes en postoperatorio, oncológicos y mujeres embarazadas (Sandoval & Florenzano, 2015).

La TVP consiste en la formación de un coágulo en una vena profunda, especialmente de los miembros inferiores, aunque también se puede observar en venas de los miembros superiores y viscerales. Por otro lado, el TEP se presenta cuando existe un desprendimiento del coágulo y embolización hacia los vasos sanguíneos localizados en el pulmón (Garro Urbina et al., 2020).

Existen tres condiciones por las que se puede presentar la enfermedad: daño endotelial, el cual produce un desbalance de factores producidos por las células endoteliales, estado de hipercoagulabilidad que disminuye el flujo sanguíneo a nivel de los vasos y estasis sanguínea por inmovilidad u obstrucción (Garro Urbina et al., 2020).

Los pacientes hospitalizados con infecciones como la neumonía por *SARS-CoV-2* tienen un mayor riesgo de presentar TEV, por lo que es fundamental monitorizar los niveles de dímero-D, para analizar aumentos significativos o bruscos; si no existe evidencia de empeoramiento de la infección se sospecha de TVP. Para confirmar la complicación, es necesario realizar estudios de

imagen (San Norberto et al., 2020).

2.1.7 Diagnóstico viral

Según la OMS el hisopado nasofaríngeo es la muestra de preferencia para la detección directa del *SARS-CoV-2*, la cual debe ser recolectada por personal capacitado quienes deben utilizar adecuadamente equipo de protección personal (EPP). La saliva y las fosas nasales son un tipo de muestra alternativo para las pruebas de diagnóstico y presentan ventajas como facilidad de recolección y molestia mínima para el paciente. La elección del ensayo diagnóstico se basa en varios factores que incluyen la disponibilidad de equipos, reactivos, costo y características de rendimiento de los diferentes tipos de pruebas existentes (Gitman et al., 2021).

La detección de la presencia de ARN viral mediante amplificación de ácidos nucleicos se ha convertido en el pilar de diagnóstico de *SARS-CoV-2* siendo la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) el más método más empleado (Gitman et al., 2021). El fundamento de esta técnica se basa en dos reacciones consecutivas, en primer lugar, la conversión de ARN en ADN complementario (ADNc) a través de la enzima transcriptasa inversa y posteriormente la amplificación de la muestra de ADNc por reacción en cadena de la polimerasa mediante el uso de cebadores específicos de genes y sondas de hidrólisis marcadas con fluorescencia (Yüce et al., 2021).

El 11 de enero de 2020, por primera vez, el Instituto de Investigación Médica de Malasia (IMR) anunció la disponibilidad de cebadores y sondas RT-PCR específicos para el *SARS-CoV-2*, posterior a la publicación de la secuencia genética completa del virus por parte de científicos de China. Más tarde otros países como Reino Unido, Alemania, China, Corea del Sur, Turquía, Rusia y EE.UU. fabricaron también kits de RT-PCR de grado clínico para la detección del nuevo

coronavirus (Yüce et al., 2021).

Existen además otras pruebas que utilizan la muestra de hisopado nasofaríngeo para la detección del virus, las llamadas pruebas rápidas de antígenos, que son inmunoensayos de flujo lateral que crean una banda fluorescente en la tira reactiva si hay presencian de proteínas virales. El costo de estas pruebas suele ser económico y los resultados se entregan en un corto periodo. La sensibilidad de estas pruebas varía entre el 30 al 80%, sin embargo, se ha propuesto que a pesar de un menor resultado predictivo en comparación con las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, existen usos potenciales para las pruebas de antígenos, como el diagnóstico rápido en pacientes sintomáticos (Gitman et al., 2021).

Por otra parte, también hay disponibilidad de pruebas serológicas, utilizadas como complemento diagnóstico de la prueba PCR, especialmente cuando el virus ya no es detectable. Además, sirven como una herramienta importante para establecer la seroprevalencia y ayudar en la compresión de la epidemiología de la COVID-19. Para los individuos sintomáticos la IgM se puede detectar en una media de 5 días y la IgG en una media de 14 días posteriores al inicio de los síntomas. La respuesta humoral incluye anticuerpos dirigidos contra RBD, proteínas N y S, detectables mediante pruebas rápidas, enzimoinmuno análisis de adsorción (ELISA) y quimioluminiscencia (Gitman et al., 2021).

2.1.8 Tratamiento

Hasta mayo de 2022, no existen terapias eficaces para la COVID-19, algunos tratamientos han demostrado beneficios en determinadas subpoblaciones de pacientes o para determinados fines (Hu et al., 2021). Dentro de los medicamentos utilizados se encuentran agentes antivirales,

inhibidores de la inflamación, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), plasma e inmunoglobulinas hiperinmunes (Stasi et al., 2020).

Durante la fase inicial de la pandemia, pacientes con enfermedad moderada a severa recibieron esteroides sistémicos debido a la establecida evidencia de la eficacia del uso de este grupo de medicamento en inflamaciones sistémicas y pacientes ventilados mecánicamente por enfermedad respiratoria; según datos emergentes, la dexametasona es recomendado en pacientes hipóxicos en una dosis de 6mg diarios. También han sido utilizados fármacos como tocilizumab que presenta como mecanismo de acción la unión a receptores de IL-6 inhibiendo la señalización clásica y trans señalización, lo que da como resultado mejor recuperación en pacientes con neumonía significativa con una dosis única de 400 mg (Rodriguez-Guerra et al., 2021).

Otras drogas utilizadas en pacientes con síntomas menos graves incluyen lopinavir y ritonavir, que es utilizado principalmente en pacientes con COVID-19 con síntomas menos graves y en las primeras etapas de la enfermedad, sin embargo, su uso no se asoció con mejorías clínicas en comparación con la terapia estándar (Stasi et al., 2020). En pacientes que se demuestra una activación de la coagulación, pacientes con hipomovilidad, profilaxis de tromboembolismo venoso y pacientes hospitalizados con complicaciones trombóticas, se administra anticoagulantes como la HBPM (Stasi et al., 2020).

2.1.9 Vacunas

Científicos e institutos de investigación han hecho posible que en la actualidad se encuentren disponibles varios tipos de vacunas para la COVID-19 creadas mediante diferentes técnicas y con distinta eficacia (Güler et al., 2021). Ninguna vacuna es 100% eficaz y hasta el momento no existen reportes que las vacunas puedan prevenir la transmisión de la enfermedad,

pero contra la infección por COVID-19, evitando el paso a un estado severo y desarrollo de complicaciones (Tavilani et al., 2021).

Una de las primeras vacunas lanzadas para su uso, fue la vacuna ARNm BNT162b2 financiada por BioNTech y Pfizer, es una vacuna ARNm que contiene el antígeno de interés, ingresa a las células y se traduce en la proteína S induciendo la respuesta inmune para la formación de anticuerpos. Las reacciones evidenciadas por esta vacuna son principalmente dolor, hinchazón o enrojecimiento del sitio de inyección, leve dolor de cabeza y fatiga. Según los ensayos realizados la eficacia de la vacuna es > 90% (Fiolet et al., 2021; Güler et al., 2021). Para la prevención de una enfermedad sintomática la eficacia de la vacuna es del 95% y para una enfermedad grave del 100% (Sharma et al., 2021). Además, fue la primera vacuna aprobada para niños, primero en Canadá y posteriormente en varios países alrededor del mundo demostrando seguridad y eficacia del 100% (Sharma et al., 2021).

La vacuna mRNA-1273 desarrollada por Moderna y el Centro de Investigación de Vacunas en el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), es una vacuna a base de ARNm encapsulado en nanopartículas que codifica la proteína pico del *SARS-CoV-2*, presenta una eficacia del 94.1% en la prevención de la COVID-19 y ha sido aprobada para su uso en 54 países (Baden et al., 2021; Sharma et al., 2021).

La Universidad de Oxford desarrolló la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, conocida como AZD1222 (AstraZeneca) la cual tiene un vector adenoviral que incluye el gen del antígeno de la glicoproteína S. La eficacia de la vacuna después de dos dosis es de 70.4%, cifra establecida después de realizar ensayos controlados en tres continentes, en los países Brasil, Sudáfrica y Reino Unido (Voysey et al., 2021). Además, la eficacia en la prevención de una enfermedad sintomática con un intervalo de 12 semanas entre dosis es de 81.3% (Sharma et al., 2021).

La vacuna Ad26.COV2.S desarrollada por las compañías farmacéuticas Janssen de Johnson & Johnson, comprende un vector recombinante de adenovirus humano de tipo 26 (Ad26) que codifica la longitud completa de la proteína pico, presenta datos de protección de un 66.1% después de 28 días de su administración (Güler et al., 2021; Sadoff et al., 2021). Además, esta vacuna se puede administrar a mujeres embarazadas en todos los trimestres (Tavilani et al., 2021).

CoronaVAC desarrollada por Sinovac Biotech es una vacuna de virus inactivado y ha completado la fase 1 y 2 en personas mayores de 60 años sin ningún problema de seguridad y su eficacia ha sido estudiada en diferentes países los cuales difieren en datos, investigadores brasileños reportaron una eficacia entre 50,7 a 62,3%, en Turquía se declaró una eficacia del 83.5% y en Chile del 56.5% (Güler et al., 2021). Datos alentadores mencionan su eficacia contra la hospitalización en un 87,5% y contra la mortalidad en un 86,3% después inmunización completa (Fiolet et al., 2021).

En agosto de 2020, se anunció la vacuna Sputnik V, conocida también como Gam- COVID-Vac, desarrollada por el Centro Gamelaya Nacional de Epidemiología y Microbiología, vacuna vectorizada con adenovirus recombinante (rAd26 y rAd5), capaz de inducir inmunidad celular y humoral. Esta vacuna recibió una aprobación rusa temprana después de exitososresultados en ensayos clínicos fase I y II, además, se ha informado una eficacia 90% en estudios de fase III en pacientes mayores de 18 años (Ghasemiyeh et al., 2021; Van Tulleken, 2021).

Dada la mayor mortalidad observada en pacientes ancianos en hospitales alrededor del mundo y un mayor riesgo de exposición para el personal de primera línea, muchos países han priorizado la vacunación a estos grupos de alto riesgo (Zheng et al., 2022).

Existen reportes que mencionan que la combinación de dos vacunas diferentes puede

mostrar respuestas inmunitarias fuertes y duraderas en comparación con una sola vacuna al desencadenar una respuesta inmune con altos niveles de células T y anticuerpos (Tavilani et al., 2021).

2.2 Marcadores trombo inflamatorios

Durante la pandemia por la COVID-19, el laboratorio clínico ha realizado importantes aportes al personal de salud, científicos y población, gracias a su aporte en el diagnóstico, control y seguimiento de la enfermedad. El análisis de diferentes biomarcadores clínicos ha permitido el estudio de procesos tanto fisiológicos como patológicos para poder brindar el tratamiento farmacológico e intervención oportuna durante el transcurso de la infección. Hasta el momento no existen marcadores específicos para predecir el curso de la COVID-19, pero hay una variedad de los biomarcadores que juegan un papel importante en su evolución clínica (Raimondi et al., 2021). Al ser la COVID-19 una enfermedad que puede presentar una rápida propagación y progresión es necesario identificar marcadores útiles que permitan en primer lugar laestratificación de los pacientes en grupos de riesgo tras el diagnóstico, para lograr un manejoclínico adecuado y prevenir complicaciones graves. El estudio de diferentes biomarcadores estárelacionado con la comprensión de mecanismos patogenéticos virales, celulares y daño de órganos,y de esta manera evaluar la eficacia que presentan como predictores para pacientes podrían sufrir una progresión rápida de la enfermedad, complicaciones y muerte (Ponti et al., 2020).

2.2.1 Ferritina

La ferritina es una proteína intracelular de aproximadamente 10 a 12 nm de diámetro, la

cual se encarga del almacenamiento de hierro y juego un papel fundamental en las enfermedades inflamatorias. Está conformada por 2 subunidades, L y H, que varían estructuralmente dependiendo del tipo de tejido y estado fisiológico de las células en las que se encuentren. La subunidad L predomina en el hígado y bazo, mientras que la subunidad H predomina en el corazón (Lino et al., 2021; Mahroum et al., 2022).

La ferritina juega un papel crítico en la homeostasis del hierro permitiendo la disponibilidad para actividades celulares esenciales, incluida la protección del ADN y proteínas de los efectos potencialmente tóxicos del hierro libre y en otras funciones como la regulación inmunitaria. La ferritina se identifica, además, como marcador pronóstico y predictivo de lesión hepática, sin embargo, también incrementa en infecciones, cáncer y en procesos neurodegenerativos, así como en ciertas enfermedades críticas incluido el síndrome de activación de macrófagos (SAM), síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad de Still y choque séptico (Deng et al., 2021; Hussein et al., 2021).

El nivel de concentración de ferritina se correlaciona con la activación de macrófagos evidenciando la elevación de la proteína durante un estado inflamatorio. El mecanismo de regulación positiva se encuentra influenciado por citocinas, principalmente niveles altos de IL-1β e IL-6. Además, se considera que el aumento de la concentración del biomarcador protege al organismo al reducir la biodisponibilidad de hierro para los patógenos y de esta manera limita el daño de los radicales libres generados en presencia de Fe (II) (Kappert et al., 2020).

Al evaluar este biomarcador, los niveles séricos referenciales en pacientes adultos se encuentran entre 18 y 350 ng/mL, sin embargo, puede haber variaciones dependiendo de la técnica utilizada. Niveles bajos de ferritina pueden indicar una disminución de la cantidad de hierro en el cuerpo, mientras que los niveles altos indican una condición inflamatoria causada principalmente

por un proceso infeccioso, enfermedad inflamatoria crónica y enfermedades autoinmunes (Kell & Pretorius, 2014; Mahroum et al., 2022).

Dado el contexto actual, al comienzo de la pandemia, el análisis de ferritina fue de gran importancia, puesto que la infección por *SARS-CoV-2* representa una afección inflamatoria sistémica, en donde se presenta daño tisular, liberación de citocinas proinflamatorias y daño celular, mecanismos hipotéticos de la elevación de su nivel sérico, siendo utilizado como marcador de gravedad y factor pronóstico de COVID-19 (Kaushal et al., 2022). Según estudios publicados recientemente en el curso de la enfermedad la ferritina es el último biomarcador de laboratorio en volver al rango de referencia, mientras que otros parámetros de laboratorio como la hsCRP, por ejemplo, retorna antes a sus niveles referenciales, observación que indica que la ferritina podría ser adecuada para la evaluación de la gravedad de COVID-19 mas no para monitorear el curso de la enfermedad (Kappert et al., 2020).

2.2.2 Dímero-D

El dímero-D es un producto que se origina a partir de la conversión de fibrinógeno a fibrina mediante la trombina, por la reticulación de fibrina por factor XIII activado o por la degradación de fibrina por media de la plasmina formación y refleja la activación de la coagulación y la fibrinólisis (Moreno et al., 2021; Zhang et al., 2020).

Los individuos sanos presentan niveles de dímero-D circulante por debajo de 500 µg/L, sin embargo, este parámetro requiere un ajuste según la edad, un valor <500 µg/L se mantiene para los pacientes ≤ 50 años y se utiliza un límite de 10 veces la edad del paciente para mayores de 50 años, por tanto, para un paciente de 75 años, el valor de corte del dímero-D sería de 750 µg/L

(Weitz et al., 2017). Para pacientes que presentan niveles elevados del marcador, éste se encuentra asociado con un estado de hipercoagulación y aumento de la actividad fibrinolítica. Incrementa principalmente en casos de embolia pulmonar (EP), sin embargo, también pueden verse aumentados en otras afecciones, como inflamación, cáncer, embarazo, traumatismo y sepsis grave (Rodriguez-Sevilla et al., 2020). En la actualidad este biomarcador ha sido reportado como predictor de mortalidad y su aumento gradual como un marcador del avance de la enfermedad por Coronavirus-19 (Soni et al., 2020).

En la COVID-19 el incremento del dímero-D puede ser una manifestación indirecta de la reacción inflamatoria que causa el agente viral como respuesta a la tormenta de citocinas y un desequilibrio en el sistema de coagulación que da lugar a la formación de depósitos de fibrina intraalveolares. Estos hallazgos son más característicos en pacientes con COVID-19 y SDRA y puede resultar en la formación de micro trombos pulmonares con efectos perjudiciales en la evolución del paciente (Moreno et al., 2021; Yu et al., 2020).

La medición de un nivel elevado de dímero-D al momento de la admisión y niveles crecientes del biomarcador de 3 a 4 veces más que el inicio se asocia con una alta mortalidad probablemente reflejando la activación de la cascada de coagulación, estado de hipercoagulabilidad, infección, tormenta de citocinas e inminente falla multiorgánica (Soni et al., 2020).

La disfuncionalidad de la coagulación en pacientes con COVID-19 enfatiza la necesidad de análisis de laboratorio y tratamiento terapéutico con anticoagulantes de acuerdo a las necesidades del paciente (Soni et al., 2020). Además, en pacientes COVID-19 que se encuentran en UCI y presentan anomalías en la función de coagulación se debe tener especial cuidado puesto que presentan alto riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso y posterior embolia pulmonar

(Yu et al., 2020).

Una revisión sistemática publicada por (Moreno et al., 2021) recomienda monitorizar los niveles de dímero-D cuando el paciente ingresa a hospitalización y durante su estancia evaluar el marcador cada 24 o 48 horas para un seguimiento de la progresión y pronóstico de la enfermedad.

2.2.3 Proteína C-reactiva

La proteína C- reactiva (PCR) es una proteína que pertenece a la familia de las pentraxinas, proteínas plasmáticas de unión dependiente del calcio, es considerada un importante reactante de fase aguda y se sintetiza principalmente en los hepatocitos del hígado, pero también en células del músculo liso, células endoteliales, linfocitos, macrófagos y adipocitos. Se caracteriza por su aumento inmediato después del inicio de un proceso inflamatorio, infeccioso, daño tisular y neoplasias malignas (Poggiali et al., 2020; Prieto & Yuste, 2015; Sproston & Ashworth, 2018).

La estimulación de la síntesis de la PCR ocurre principalmente en respuesta a citocinas proinflamatorias, especialmente la IL-6 y en un menor grado la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). El nivel de la proteína aumenta notablemente por síntesis hepática en respuesta a lesiones, infecciones e inflamación, considerándolo un mediador de la respuesta de fase aguda posterior a estos eventos (Sproston & Ashworth, 2018).

El valor referencial de la PCR en pacientes sanos es de 0,8 mg/L, sin embargo, puede variar entre individuos debido a varios factores, incluidos la edad y polimorfismos genéticos. El incremento del biomarcador refleja el grado de inflamación o daño tisular como respuesta a agentes bacterianos, fúngicos, virales, complicaciones de infecciones, enfermedades inflamatorias, necrosis y traumatismos, enfermedades malignas como linfomas, carcinomas y sarcomas. La producción de la PCR es rápida especialmente durante las 6 primeras horas y su pico más alto

alcanza a las 24 horas. El nivel de la proteína tras estímulos intensos puede llegar a concentraciones superiores a 500 mg/L. (Prieto & Yuste, 2015; Sproston & Ashworth, 2018).

Durante el brote del *SARS* en 2002, se informó acerca del incremento de la PCR en la enfermedad y se asoció con disfunción en la respiración y peor pronóstico para los pacientes. A partir de estos datos, en la actualidad se han realizado varios estudios en pacientes con COVID-19 para analizar el comportamiento de esta biomolécula (Sahu et al., 2020).

Los pacientes críticos con infección por *SARS-CoV-2* presentan generalmente niveles más altos de citocinas plasmáticas, lo que se sugiere la participación de una tormenta inflamatoria en la patogenia de la progresión de la enfermedad en donde la PCR incrementa en la mayoría de los pacientes con valores plasmáticos ≥ 10 mg/L y se asocia con la gravedad del cuadro (Luo et al., 2020; Napoli et al., 2021).

La literatura señala una correlación positiva entre las concentraciones de PCR con la lesión pulmonar en pacientes infectados con COVID-19, además en pacientes que presentan complicaciones características de la COVID-19 como SDRA, lesiones renales, cardíacas, coagulación intravascular diseminada (CID), el nivel de PCR se encuentra también elevado (Sahu et al., 2020).

2.2.4 Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es una glicoproteína precursora de la calcitonina la cual se produce en condiciones normales en las células C de la tiroides y está involucrada con la homeostasis del calcio. Su nivel en individuos sanos es indetectable, con valores inferiores a <0,2 ng/mL, correspondiente a la producción fisiológica normal en la glándula tiroides (Farrel et al., 2021; Prieto & Yuste, 2015).

La PCT puede incrementar debido a diferentes eventos, como el cáncer medular de tiroides y otros tipos de tumores incluyendo el cáncer microcítico pulmonar y carcinoides, además puede también elevarse durante cuadros inflamatorios sistémicos, infección o sepsis, como respuesta a estímulos por endotoxinas bacterianas y liberación de citocinas como la IL-6, TNF-a, and IL-1b, por síntesis extra tiroidea en células parenquimatosas no neuroendocrinas dentro de órganos como el páncreas, riñón, intestino, pulmón y dentro de otras células como los leucocitos (Ponti et al., 2020; Prieto & Yuste, 2015).

El análisis de la PCT en pacientes de UCI es utilizado como una herramienta de diagnóstico eficaz en la sepsis y como un marcador de pronóstico, los niveles plasmáticos aumentan rápidamente entre 3 a 6 horas y alcanzan su pico a las 12 a 48 h como respuesta a la infección bacteriana. Por otro lado, en las infecciones virales, los niveles de PCT se encuentran bajos debido a la inhibición de la producción de TNF-α y al aumento de interferón-gamma (IFN-γ) que inhibe la síntesis de PCT (Garrido et al., 2021).

En pacientes con COVID-19 el valor PCT permanece dentro del rango de referencia en cuadros no complicados de la infección, por lo que un incremento sustancial podría reflejar coinfección bacteriana, desarrollo de una forma grave de enfermedad o un cuadro clínico más complicado, dando a la PCT valor como marcador de diagnóstico de infección nosocomial en pacientes críticos, especialmente aquellos que se encuentran en UCI (Garrido et al., 2021; Ponti et al., 2020).

3. CAPÍTULO III MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño de Investigación

La investigación consiste en una revisión bibliográfica de carácter descriptivo, basada en la búsqueda, recolección y selección de información disponible y actual en diferentes bases de datos científicas de acceso libre, acerca de los biomarcadores trombo inflamatorios seleccionados: dímero-D, ferritina, PCT y PCR en la COVID-19, con el fin de responder a los objetivos planteados y realizar el análisis de su utilidad como marcadores pronósticos en el paso de un estado moderado hacia uno severo de la enfermedad.

3.2 Localización geográfica

Puesto que el origen del *SARS-CoV-2* tuvo lugar en Wuhan, China la mayor parte de información publicada durante los primeros meses de la emergencia sanitaria corresponde a investigaciones en la región asiática, sin embargo, el aporte científico posterior realizado por otros países fue importante para el estudio del agente viral, seguimiento y progreso de la enfermedad, tratamiento, desarrollo de vacunas, entre otros.

Considerando que la COVID-19 fue decretada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia en marzo de 2020, la búsqueda y selección de información comprende artículos científicos e investigaciones realizadas alrededor del mundo, incluyendo nuestra región.

3.3 Universo o muestra

La población de estudio dentro de los artículos científicos seleccionados incluye pacientes mayores a 18 años con diagnóstico confirmado de enfermedad por Coronavirus e ingresados a hospitalización en distintos países del mundo.

3.4 Criterios de inclusión

- Artículos científicos disponibles en bases de datos científicas que incluyan pacientes con resultado positivo para *SARS-CoV-2* mediante prueba RT-PCR.
- Revisiones sistemáticas, artículos científicos y meta análisis que presenten datos de laboratorio donde se contemple información de marcadores inflamatorios y/o trombóticos seleccionados.
- Artículos y documentos publicados entre 2020 y 2022.
- Documentos científicos que incluyan estudios en población mayor a 18 años.

3.5 Criterios de exclusión

- Artículos científicos que no contengan información de interés con la investigación como el incremento de biomarcadores PCR, ferritina, procalcitonina y dímero-D y su relación con otras patologías diferentes a COVID-19.
- Artículos científicos que presenten información acerca de biomarcadores no seleccionados dentro de los criterios planteados.
- Artículos y documentos publicados en sitios web, blogs, portales no científicos.

- Artículos donde la población de estudio incluya pacientes menores de 18 años.

3.6 Recolección de datos

Para la revisión bibliográfica se utilizaron diferentes bases de datos científicas de acceso libre, que fueron: PubMed, Scopus, Google Académico, Scielo, Redalyc y Cochrane. Se incluyó artículos de todo impacto publicados entre 2020 y 2022 que contenían información referente a la relación de los biomarcadores trombo inflamatorios: ferritina, PCT, PCR y dímero-D y la COVID-19. Dentro de la construcción del marco teórico se recopiló información de libros, artículos y páginas web de sitios oficiales.

La búsqueda de información se realizó mediante el uso de palabras clave relacionadas con la investigación así como operadores boléanos; los criterios de búsqueda empleados comprendieron [COVID-19 AND biomarcadores OR marcadores], [COVID-19 AND severidad], [*SARS-CoV-2* AND gravedad], [COVID-19 AND complicaciones] [COVID-19 AND Ferritina], [COVID-19 AND PCR OR proteína C reactiva], [COVID-19 AND Dímero-D], [Dímero-D NOT CID], [COVID-19 AND Procalcitonina OR PCT], [Procalcitonina NOT sepsis] o su equivalente en inglés, puesto que se eligieron artículos en ambos idiomas.

La selección de la información fue concurrente con los objetivos planteados en el tema de estudio. Dentro de los artículos científicos de interés se realizaron revisiones sistemáticas donde se encontraron estudios descriptivos, reportes de casos, ensayos clínicos, estudios retrospectivos y meta análisis.

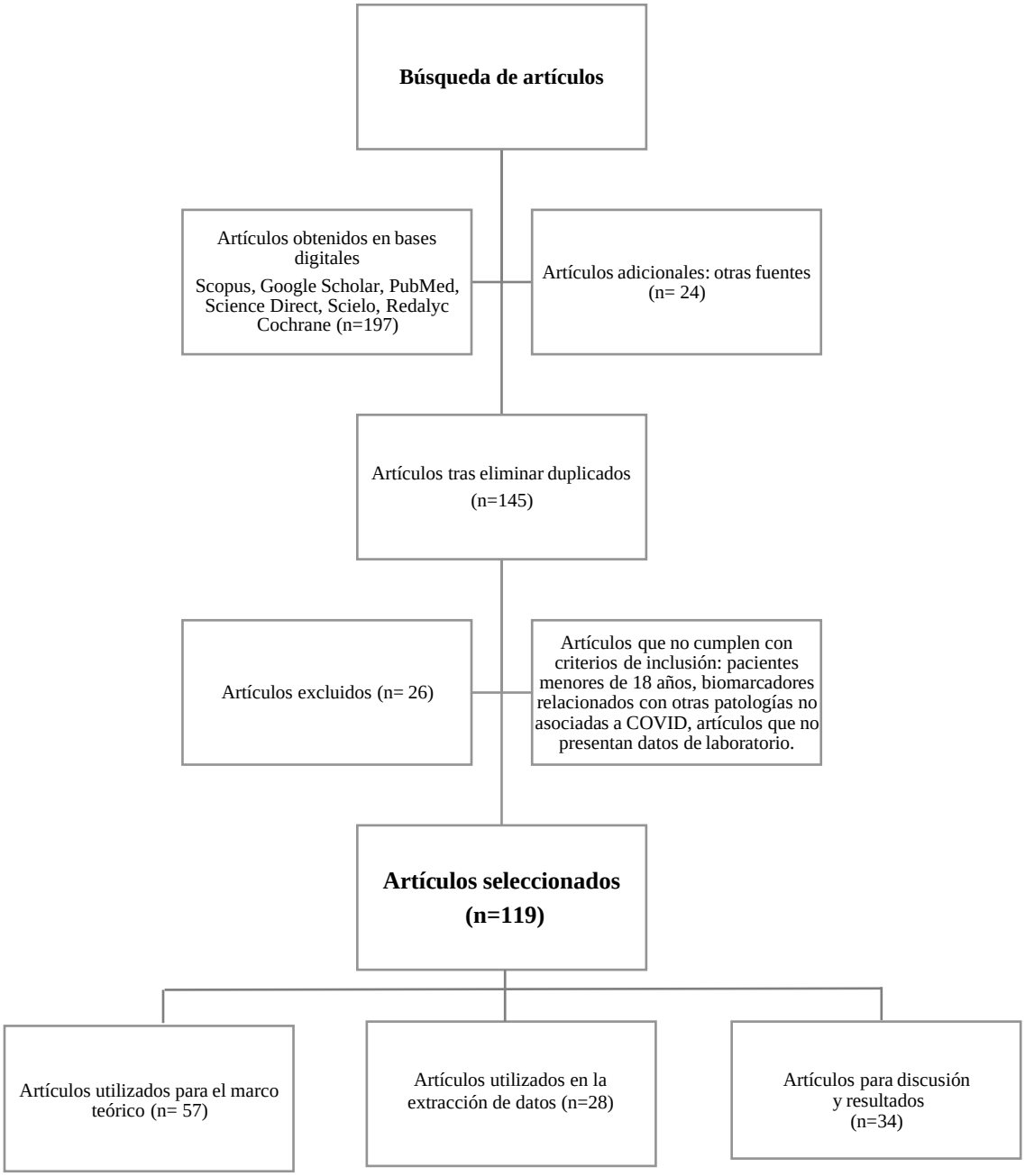
La información fue clasificada mediante la organización de los artículos según el biomarcador objeto de estudio: ferritina, dímero-D, PCR y procalcitonina, de donde se extrajo

datos en tablas de Excel que incluyeron: autor, título original de artículo, fecha de publicación, región de estudio, objetivo, tipo de estudio, número de pacientes, variables y resultados de los biomarcadores de estudio. La tabla de extracción de datos completa se encuentra en la sección de *Anexos*.

Los datos recolectados en la tabla fueron de utilidad para realizar una comparación de resultados según los aportes de diferentes autores y de esta manera emitir una conclusión de la validez de cada biomarcador en el progreso de la enfermedad, respondiendo a los objetivos planteados en la investigación.

Como gestor bibliográfico se utilizó el programa de escritorio Mendeley, el cual permite la creación de la bibliografía añadida a la aplicación, además de organizar las referencias en función de autor(es), título, fecha y sitio de publicación.

Ilustración 6. *Flujograma extracción de artículos*



4. CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Identificación del incremento de ferritina como marcador de severidad y mortalidad

4.1.1 Resultados de la utilidad de la ferritina y la severidad en la COVID-19

Tabla 1. *Utilidad de la ferritina como pronóstico de severidad en la COVID-19*

Población de estudio	***Valor de ferritina en casos moderados***	***Valor de ferritina en casos severos***
100	370,7 ng/mL	855.75 ng/mL
157	357.5 ng/mL	828.5 ng/mL

Nota: *valor referencial para ferritina ≤ 500 ng/mL*

Deng et al. en 2020, realizaron un estudio en 100 pacientes, en donde se evidenció que la concentración de ferritina en pacientes clasificados con COVID-19 moderado presentaron un valor medio de ferritina de 370,7 ng/mL, mientras que el valor en el grupo severo fue de 855.75 ng/mL.

Ahmed et al. en 2021, evaluó de la asociación de la ferritina con la severidad en 157 pacientes hospitalizados por COVID-19, los resultados evidenciaron un valor medio de ferritina de 828,5 en el grupo severo y 357,5 ng/mL en casos moderados (p = 0,005).

Deng y *Ahmed* presentan en sus estudios una comparación de las cifras de ferritina en estado moderado y severo de la COVID-19, en donde un valor del marcador en casos severos es 2.3 veces mayor que en casos moderados.

Zhou et al. en 2020, evaluó también la utilidad diagnóstica de la ferritina para la predicción de severidad de la COVID-19 mediante el análisis de 100 pacientes en Jiangsu, China, en el cual 50 pacientes tenían resultado positivo para *SARS-CoV-2* y 50 pacientes pertenecían al grupo control. Los resultados evidenciaron que los niveles de ferritina sérica fueron más altos en pacientes con COVID-19 que en controles sanos ($p<0,001$), y los niveles también fueron más altos en el grupo grave que en el grupo leve ($p<0,001$).

La información presentada anteriormente, señala a la ferritina como un marcador que indica el estado de severidad de la COVID-19, con cifras cercanas y estadísticamente significativas, en donde un valor medio superior a 828 ng/mL evidencia un estado severo de la enfermedad.

4.1.2 Resultados de la utilidad de la ferritina y el pronóstico de mortalidad en la COVID-19

Tabla 2. *Utilidad de la ferritina y el pronóstico de mortalidad*

Población de estudio	***Punto de corte de la ferritina en la predicción de mortalidad***	***Pacientes fallecidos (%)***
48	2507 ng/mL	25%
97	1873.0 ng/mL	45.4%
100	1722.25 ng/mL	50%
157	1096.4 ng/mL	33%

Nota: V*alor referencial para ferritina* ≤ 500 ng/mL

Galicia & Vega en 2021, evaluaron la asociación de la ferritina con el requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad en 48 pacientes con COVID-19 que se encontraban en UCI, en

CDMX, México; en donde un valor corte de este marcador superior a 2,507 ng/mL fue asociado con mortalidad. Por otro lado, *Lino* et al. en 2021, analizaron la relación entre los niveles de ferritina al ingreso hospitalario y la mortalidad en pacientes con COVID-19 en Río de Janeiro, Brasil, en una muestra total de 97 pacientes; como resultado se obtuvo un punto de corte de 1873.0 ng/mL en la predicción de mortalidad hospitalaria.

Deng et al. en 2020, evaluaron también la hiperferritinemia como factor predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados con enfermedad por Coronavirus-2019 en Shaanxi, China, en una población de 100 pacientes, los resultados exhibieron un valor medio de 1722.25 ng/mL en aquellos pacientes que fallecieron.

Ahmed et al. en 2021, realizó un estudio de la ferritina como factor predictor independiente de mortalidad, en un total de 157 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio, en Karachi, Pakistán; en donde los niveles de ferritina fueron significativamente mayores en el grupo de los no sobrevivientes con un valor corte de 1096.4 ng/mL ($p = 0.02$).

En los estudios presentados, los autores demostraron que la ferritina actúa como predictor independiente de mortalidad hospitalaria cuando las cifras superan los 1700 ng/mL.

Se ha demostrado que la hiperferritinemia está asociada con enfermedades caracterizadas por una extensa activación inmunitaria y alteraciones de la coagulación. El estado inflamatorio descontrolado que causa la COVID-19 puede causar daño tisular en pacientes con COVID-19 de manera especial en adultos mayores con antecedentes de comorbilidades, lo que puede conducir a una alta tasa de mortalidad en pacientes graves o críticos ingresados a UCI (Chen, 2020).

4.2 Dímero-D como predictor de alteraciones tromboembólicas en la COVID-19

4.2.1 Dímero-D y Coagulación Intravascular diseminada (CID) en pacientes con COVID-19

Tabla 3. *Resultados de la relación entre dímero-D y CID en pacientes con COVID-19*

Población de estudio	***Pacientes con nivel de dímero-D incrementado (%)***	***Pacientes con diagnóstico de CID (%)***
154	68.8%	5.2%
383	18.8%	2.2%

Nota: *Valor referencial para dímero-D ≤ 0,5 ng/mL*

En 2021, *Anwar* et al. analizaron 154 pacientes con COVID-19, procedentes de Rawalpindi, Pakistán, en donde el 68,8% de la muestra en estudio presentó valores de dímero-D superiores al rango de referencia; sin embargo, sólo el 5.2% de estos pacientes cumplieron los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Criterios diagnósticos de hemostasia (ISTH) para CID. Por otro lado, *Lodigiani* et al. en 2020, realizaron un estudio acerca de las complicaciones trombóticas en 383 pacientes con COVID-19 en un hospital de Milán, Italia, en donde el 18,8% de pacientes presentaron al ingreso el dímero-D incrementado, pero únicamente el 2,2% de pacientes fueron diagnosticados con CID, de igual manera, según los criterios de la ISTH.

Anwar y *Lodigiani*, reportan una incidencia baja de CID en pacientes con infección por *SARS-CoV-2,* que va desde el 2,2% al 5,2 % como complicación de la COVID-19.

A pesar de que se observó en un porcentaje significativo de los pacientes un incremento de dímero-D al ingreso hospitalario, este hallazgo no fue necesariamente un indicador de CID, puesto que este biomarcador incrementa también en otras condiciones de salud que pueden inferir en el resultado.

4.2.2 Resultados de la relación entre dímero-D y Tromboembolismo venoso (TEV)

Tabla 4. *Resultados de la relación entre dímero-D y TEV*

Población de estudio	***Pacientes con riesgo de presentar TEV (%)***	***Nivel de dímero-D***
1306	19%	10 veces mayor al VR
2360	11.63%	10 veces mayor al VR

Nota: *Valor referencial para dímero-D ≤ 0,5 ng/mL*

Weinberg et al. en 2021, analizaron datos obtenidos de 12 hospitales ubicados en España, Italia, USA y Alemania con el objetivo de identificar a pacientes con riesgo de presentar TEV, en una muestra total de 1306 pacientes con COVID-19, el 19% tenían mayor riesgo de presentar esta complicación y los niveles de dímero-D se encontraron 10 veces más elevados con respecto al nivel superior normal. *Nauka* et al. en el año 2020, evaluaron la utilidad del dímero-D para predecir TEV en 2360 pacientes con COVID-19 en Bronx, USA, en donde el 11,63% presentaron riesgo para TEV, pacientes en los que se observó también que los niveles de dímero-D fueron más altos que en pacientes que no presentaron esta complicación (5,2 frente a 1,7 μg/mL, p <0,001).

Weinberg y Nauka, manifiestan que un valor de dímero-D incrementado en 10 veces más que el nivel superior del rango de referencia (0,5 μg/mL) indica riesgo de presentar TEV. Los

resultados son determinantes debido a que las poblaciones eran similares en tamaño, la edad se encontraba en una media de 61,5 y 62 años, además; se menciona que los pacientes con TEV confirmado fueron hombres, en un 67,2% y 62%, respectivamente.

4.2.3 Resultados de la relación entre dímero-D y Tromboembolismo pulmonar (TEP)

Tabla 5. *Resultados de la relación entre dímero-D y TEP*

Población de estudio	***Punto de corte de dímero-D como predictor de TEP***	***Pacientes sometidos a CTPA con diagnóstico positivo a TEP***
974	2247 μg/L	38 %
1696	2660 μg/L	30 %

Nota: *Valor referencial para dímero-D ≤ 500 μg /L.*
CTPA: Angiografía Pulmonar por Tomografía Computarizada.

O*oi* et al. en 2020, realizaron un estudio en Mánchester, Reino Unido, en donde evaluaron la asociación entre la gravedad de la COVID-19, valores de dímero-D e incidencia de TEP, con la participación de 974 pacientes, evidenciando un valor corte de dímero-D de 2247 μg/L como predictor de la complicación. Por otro lado, *Léonard-Lorant* et al. en 2020, describieron la tasa de embolia pulmonar en pacientes clasificados con infección por COVID-19 y valoraron al dímero-D como factor asociado, la muestra total constó de 1696 pacientes hospitalizados en Strasbourg, Francia, los resultados demostraron que un nivel de dímero-D superior a 2660 μg/L era predictor de embolia pulmonar, casos que posteriormente fueron confirmados mediante angiografía por Tomografía computarizada.

Con un tamaño de muestra representativo, los puntos de corte establecidos por *Ooi* y *Léonard-Lorant* son similares, evidenciando que un valor de dímero-D entre 2247 µg/L y 2660 µg/L es un factor que ayuda en la predicción de embolismo pulmonar.

Varias pruebas sugieren que la COVID-19 se encuentra asociada con anormalidades en la hemostasia, inflamación severa y disfunción endotelial, condiciones que predisponen a eventos tromboembólicos venosos (Fauvel et al., 2020). Se recalca además la importancia de evaluar el dímero-D al ingreso hospitalario y la relación que presenta el mismo con una enfermedad más grave cuando las cifras se encuentran incrementadas.

4.2.4 Resultados comparativos de la utilidad del dímero-D y la predicción de mortalidad

Tabla 6. *Relación entre el dímero-D y mortalidad en pacientes con COVID-19*

Población de estudio	***Punto de corte de dímero-D como predictor de mortalidad***	***Pacientes fallecidos (%)***
343	2.0 µg/mL	3.8%
483	1.44 µg/mL	15.52%

Nota: *Valor referencial de dímero-D ≤ 0.5 µg/mL*

Zhang et al. en 2020, evaluó si el dímero-D elevado podía predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19 mediante el análisis del biomarcador en 343 pacientes de Wuhan, China, los resultados del estudio señalaron que el valor de corte óptimo para predecir la mortalidad hospitalaria fue de 2,0 µg/mL, a diferencia de *Soni* et al. en 2020, quien realizó un estudio en Chennai, India con el objetivo de determinar la asociación de los niveles de dímero-D y mortalidad

en una población de 483 pacientes, como resultado señaló un valor de corte óptimo al ingreso hospitalario de 1,44 µg/mL como predictor de mortalidad.

Al ser poblaciones similares en cuanto a número y características demográficas, edad promedio 62 y 61 años y pertenecientes a la región asiática, el resultado del dímero-D genera validez como un biomarcador que permite predecir la mortalidad, pues los puntos de corte son bastante aproximados. Considerando al dímero-D como un factor independiente de muerte hospitalaria, este hallazgo proporciona un valor que permite identificar a aquellos pacientes con COVID-19 que presentarían mal pronóstico en una etapa temprana.

4.3 Análisis del comportamiento de la procalcitonina (PCT) en la progresión de la COVID-19

4.3.1 Resultados de la relación de la PCT y presencia de infecciones bacterianas

Tabla 7. *PCT, pronóstico de complicaciones y presencia de coinfección en COVID-19*

Población de estudio	***Nivel de PCT en pacientes ingresados a UCI, requerimiento de ventilación mecánica o VAP***	***Pacientes fallecidos***	***Pacientes con infección bacteriana***
56	0.30 ng/mL	26%	42.9%
73	0.975 ng/mL	60.3%	41.09%
60	1.2 ng/mL	45%	43.3%

Nota: *Valor referencial ≤ 0.1 µg/mL*
VAP: Neumonía asociada a ntilador

Garrido et al. en 2021, realizaron un estudio en 56 pacientes con COVID-19 en Cataluña, España, en el cual analizaron si el nivel de PCT es un marcador útil de coinfección bacteriana e infección bacteriana nosocomial en pacientes ingresado en UCI con neumonía por *SARS-CoV-2*; los resultados mostraron que los pacientes ingresados en UCI diferían significativamente en los niveles de PCT en sangre, 0,30 ng/mL frente a 0,06 ng/mL, con respecto a aquellos que se mantuvieron en la sala general. En el estudio además se detalla que a pesar de que se encontraron niveles iniciales altos de PCT al ingreso en UCI, no se detectaron episodios de coinfección, sin embargo, cultivos posteriores evidenciaron infección bacteriana adquirida en el 42.9% de los pacientes.

Farrel et al. en 2021, evaluaron la PCT como biomarcador pronóstico en el desarrollo de neumonía asociada a ventilador (VAP), mediante el análisis de 73 pacientes ingresados en UCI con COVID-19 positivo en Sao Paulo, Brasil; en los resultados se presentó una diferencia significativa en la PCT en aquellos pacientes que desarrollaron neumonía, con un punto de corte de 2.14 ng/mL. Además, niveles de PCT superiores a 0,975 ng/mL fueron más relacionado con VAP. Se aislaron microorganismos en sangre en el 23,3% de los pacientes.

Heer et al. en 2021, analizaron 60 pacientes en Slough, UK, con el objetivo de identificar la asociación entre la PCT y la gravedad de la COVID-19 en UCI y si la coinfección bacteriana se encuentra implicada; los resultados mostraron que concentraciones pico más altas de PCT se asociaron significativamente con el uso de ventilación mecánica invasiva (p=0.02), con un valor promedio del marcador de 1.2 ng/mL. El 43,3% de pacientes presentaron además resultados positivos en cultivo bacteriano, sin embargo, se evidenció que no hubo variación entre las concentraciones máximas de PCT entre los pacientes que tenían evidencia de resultados positivos

cultivos bacterianos contra los que no (p= 0.1).

Feng et al. en 2021, menciona que un valor de PCT elevado se encuentra asociado con un peor pronóstico para los pacientes, en una muestra de 271 personas, aquellos que ingresaron a UCI presentaron un valor del biomarcador superior a 2.14 ng/mL, además, en el total de la muestra, de igual manera no hubo ningún caso de coinfección bacteriana.

Garrido y Feng, reportan elevación en la PCT en pacientes con COVID-19 grave y lo recomiendan como biomarcador de infección asociado de manera independiente con la mortalidad. En sus estudios no se evidencian casos de coinfección bacteriana, sin embargo, las cifras de infección secundaria se encuentran en un rango del 41% al 43% lo que representa un peor pronóstico para el paciente.

Farrel y Heer, además relacionan la elevación de la PCT como marcador pronóstico en el ingreso a UCI y VAP, con cifras entre 0.975 ng/mL y 1.2 ng/mL.

Si bien una infección viral generalmente no se manifiesta con un alto nivel de PCT en sangre, ya que este marcador se eleva en casos de infecciones bacterianas, el *SARS-CoV-2* puede desencadenar una cascada inflamatoria a través de la liberación de citocinas desarrollando una hiperactivación inmune que se manifiesta con un incremento de procalcitonina (Waris et al., 2021). La presencia de una coinfección también puede elevar el biomarcador mas no es el único factor responsable, la falta de datos impide establecer una relación con certeza que explique esta condición.

Los pacientes que ingresan a UCI presentan niveles más altos de PCT en sangre que los ingresados en sala general, lo que sugiere la posibilidad de que la PCT es un marcador temprano de gravedad de la enfermedad.

4.4 Análisis de la utilidad de la proteína C-reactiva (PCR) como marcador de riesgo en pacientes con COVID-19

4.4.1 Resultados de la relación entre el valor de PCR y casos de COVID-19 severo

***Tabla 8**. Resultados de la relación entre PCR y COVID-19 severo*

Población de estudio	*Punto de corte de PCR para pacientes en estado severo*
2782	108 mg/L
1835	40 mg/L
76	23.40 mg/L

Nota: *Valor referencial PCR < 5 mg/L*

Smilowitz et al. en 2021, exploraron la asociación entre la concentración de la PCR en la presentación hospitalaria inicial y los resultados clínicos en pacientes con COVID-19, en 2782 adultos con COVID-19 positivo en New York, USA; en donde los pacientes mostraron una concentración media de PCR de 108 mg/L, además se observó que las concentraciones por encima este valor se asociaron con enfermedad crítica en un 47.6%.

Stringer et al. en 2021, evaluaron 1835 pacientes con COVID-19 de UK e Italia, estudio en el que aportaron que un umbral simple de 40 mg/L dentro de la práctica clínica puede guiar la gravedad y progresión de la enfermedad.

Chen et al. en 2020, analizaron 76 pacientes infectados con *SARS-CoV-2* en Wenzhou, China, con el objetivo de estimar si el nivel de PCR puede actuar como un marcador para indicar la gravedad de la COVID-19, los resultados mostraron que la concentración de PCR presentó un

valor superior a 23,40 mg/L en casos severos ($p < 0,05$), valor que representa el doble de la concentración que los casos moderados que fue de 11,47 mg/L.

Smilowitz, Stringer & Chen, reportan cifras promedio de PCR que indicarían el progreso y gravedad de la enfermedad, con valores al menos 4 veces superiores al rango de referencia.

En el estudio realizado por *Smilowitz* un valor superior a 108 mg/L se asocia con enfermedad severa, información concordante con otros reportes que mencionan que las concentraciones más altas de PCR se asocian con una mayor gravedad de la COVID-19 (Petrilli et al., 2020).

El incremento en la concentración de PCR en la infección por COVID-19 refleja la magnitud de la respuesta inflamatoria aguda por daño celular y lesión tisular, con una elevación conjunta de las interleucinas (Luo et al., 2020). Se ha observado, además, que cuando la inflamación o el tejido el daño se resuelve, a concentración de PCR desciende, lo que lo convierte en un marcador útil para el seguimiento de la gravedad de la enfermedad e importante al ingreso hospitalario como predictor pronóstico del estado de la COVID-19.

4.4.2 PCR como marcador de mortalidad en la COVID-19

Tabla 9. *PCR como marcador de mortalidad en la COVID-19*

Población de estudio	***Concentración media de PCR como predictor de mortalidad***	***Pacientes fallecidos (%)***
2782	248.1 mg/L	32.2%
541	127.1 mg/L	17.7%
1835	115 mg/L	27.2 %

Nota: *Valor referencial PCR < 5 mg/L*

Smilowitz et al. en 2021, también evaluaron la asociación entre el nivel de PCR y la mortalidad en 2782 pacientes con COVID-19, en donde se reportó que en pacientes fatales se presentaron las concentraciones máximas de este biomarcador con una media 248,1 mg/L ($p< 0,001$), la tasa de mortalidad en el estudio fue de 32.2%.

Lentner et al. en 2021, determinaron si los niveles de PCR están correlacionados con los resultados del paciente con COVID-19 y analizaron a 541 pacientes positivos a COVID-19 en Misuri, USA; los pacientes fallecidos presentaron una concentración media de 127,01 mg/L y la medición de la PCR al ingreso fue significativamente predictiva de mortalidad ($p<0,001$).

Stringer et al. en 2021, examinaron el nivel de PCR en 1835 pacientes con COVID-19 de UK e Italia, para determinar su utilidad al ingreso como predictor de mortalidad de los pacientes hospitalizados, en donde los resultados evidenciaron que un nivel medio de PCR para los fallecidos fue 115 mg/L, con una tasa de mortalidad de 27.2%.

Smilowitz, Lentner & *Stringer* reportan en sus estudios que un nivel promedio de PCR desde 115 mg/dL a 248.1 mg/L, con una media de 163.4 mg/L, actúa como factor predictor de mortalidad, en donde se evidenciaron tasas de fallecidos de 17.7% a 32.2%. Por lo tanto, se establece a la PCR como un marcador de mortalidad temprano para pacientes con COVID-19.

CONCLUSIONES

Esta revisión bibliográfica ha identificado el valor pronóstico de los biomarcadores ferritina, PCR, PCT y dímero-D en el paso a un estado de COVID-19 severo. En donde los datos actuales ponen en manifiesto que:

- La PCR está bien establecida como marcador de inflamación sistémica e infección grave y según el valor que presente puede ayudar en la estratificación de los casos, en donde un valor superior a 108 mg/L se asocia con enfermedad severa.
- La ferritina es evidentemente un marcador pronóstico de severidad y mortalidad en el progreso de la enfermedad, con cifras superiores a 828 ng/mL y 1700 ng/mL para cada caso respectivamente, en donde valores más elevados se encuentran relacionadas con un estado de hiperinflamación y complicaciones.
- El hallazgo de la PCT incrementada no respalda que en la COVID-19 se eleve únicamente debido a coinfección bacteriana, sin embargo, un valor alto al ingreso sugiere peor pronóstico para el paciente: complicaciones, ingreso a UCI, requerimiento de ventilación mecánica y neumonía asociada a ventilador.
- Finalmente, el nivel de dímero-D puede estar asociado con diferentes complicaciones tromboembólicas cuando se encuentra incrementado en 10 veces más que el rango referencial (0,5 μg/mL) por lo es necesario realizar un diagnóstico diferencial con soporte de otras pruebas de laboratorio o estudios de imagen para brindar la atención oportuna.

RECOMENDACIONES

- Investigar información local disponible de los biomarcadores PCR, PCT, ferritina y dímero-D, su uso e impacto en el país durante la pandemia por COVID-19-
- Compartir la investigación realizada con estudiantes y colegas, y aplicar como personal de salud a nivel de laboratorio clínico.
- Educarse constantemente en las actualizaciones con respecto al *SARS-CoV-2*, los biomarcadores estudiados y la influencia de las vacunas en los mismos.

BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

Ahmed, S., Ansar Ahmed, Z., Siddiqui, I., Haroon Rashid, N., Mansoor, M., & Jafri, L. (2021). Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*, *63*(February), 102163. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.02.009

Akram, A., Mir, J., Mumtaz, S., Lund, J., Ahmed, N., ARIF, M., & ARIF, A. (2021). A Tale of Bleeding and Clotting: DIC in COVID-19. *Chest*, *160*(4), A871–A872. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.816

Alle, S., Kanakan, A., Siddiqui, S., Garg, A., Karthikeyan, A., Mehta, P., Mishra, N., Chattopadhyay, P., Devi, P., Waghdhare, S., Tyagi, A., Tarai, B., Hazarik, P. P., Das, P., Budhiraja, S., Nangia, V., Dewan, A., Sethuraman, R., Subramanian, C., … Priyakumar, U.
D. (2022). COVID-19 Risk Stratification and Mortality Prediction in Hospitalized Indian Patients: Harnessing clinical data for public health benefits. *Plos One*, *17*(3), e0264785. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264785

Anwar, N., Tashfeen, S., Akhtar, F., Noor, A., Khan, S. A., & Omair, A. (2021). Can disseminated intravascular coagulation scores predict mortality in COVID-19 patients? *Journal of Taibah University Medical Sciences*, *16*(4), 596–604. https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.03.002

Arango, M. (2011). *Coagulación intravascular diseminada*. *23*(Cid), 344–353.

Asakura, H., & Ogawa, H. (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Hematology*, *113*(1), 45–57. https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y

Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., … Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, *384*(5), 403–416. https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389

Center for Systems Science and Engineering. (2022). *COVID-19 Dashboard*. Johns Hopkins University. https://coronavirus.jhu.edu/map.html

Chen, W., Zheng, K. I., Liu, S., Yan, Z., Xu, C., & Qiao, Z. (2020). Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, *19*, 1–7. https://doi.org/10.1186/s12941-020-00362-2

Ciaccio, M., & Agnello, L. (2020). Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*, *7*(4), 365–372. https://doi.org/10.1515/dx-2020-0057

Da Rosa Mesquita, R., Francelino Silva Junior, L. C., Santos Santana, F. M., Farias de Oliveira, T., Campos Alcântara, R., Monteiro Arnozo, G., Rodrigues da Silva Filho, E., Galdino dos Santos, A. G., Oliveira da Cunha, E. J., Salgueiro de Aquino, S. H., & Freire de Souza, C. D. (2021). Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener Klinische Wochenschrift*, *133*(7–8), 377–382. https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4

Deng, F., Zhang, L., Lyu, L., Lu, Z., Gao, D., Ma, X., Guo, Y., Wang, R., Gong, S., & Jiang, W. (2021). Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Medicina Clínica (English Edition)*, *156*(7), 324–331. https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.11.015

Díaz-Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, *24*(3), 183–205. https://doi.org/10.36384/01232576.268

Eljilany, I., & Elzouki, A. N. (2020). D-dimer, fibrinogen, and il-6 in covid-19 patients with suspected venous thromboembolism: A narrative review. *Vascular Health and Risk Management*, *16*, 455–462. https://doi.org/10.2147/VHRM.S280962

Farrel, M., de Almeida, B. L., Espinoza, E. P. S., Campos, A. F., do Nascimento Moura, M. L., Salomão, M. C., Boszczowski, I., Freire, M. P., de Carvalho, L. B., Paranhos-Baccalà, G., Costa, S. F., & Guimarães, T. (2021). Procalcitonin as a biomarker for ventilator associated pneumonia in COVID-19 patients: Is it an useful stewardship tool? *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, *101*(2), 2019–2021. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115344

Fauvel, C., Weizman, O., Trimaille, A., Mika, D., Pommier, T., Pace, N., Douair, A., Barbin, E., Fraix, A., Bouchot, O., Benmansour, O., Godeau, G., Mecheri, Y., Lebourdon, R., Yvorel, C., Massin, M., Leblon, T., Chabbi, C., Cugney, E., … Cohen, A. (2020). Pulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study. *European Heart Journal*, *41*(32), 3058–3068. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500

Feng, T., James, A., Doumlele, K., White, S., Twardzik, W., Zahid, K., Sattar, Z., Ukponmwan, O., Nakeshbandi, M., Chow, L., & Foronjy, R. (2021). Procalcitonin levels in covid-19 patients are strongly associated with mortality and icu acceptance in an underserved, inner city population. *Medicina (Lithuania)*, *57*(10), 1–11. https://doi.org/10.3390/medicina57101070

Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, C.-J., Ghosn, J., & Peiffer-Smadja, N. (2021). Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: A narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*, *xxxx*. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005

Galicia García, C., & Vega Sánchez, Á. E. (2021). Asociación de ferritina con deterioro

ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva. *Medicina Crítica*, *35*(3), 121–129. https://doi.org/10.35366/100000

Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., Wang, X., Guo, Y., & Qiu, S. (2020). A systematic review of asymptomatic infections. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*, *51*(1), 12–16.

Garrido, P., Cueto, P., Rovira, C., Garcia, E., Parra, A., Enriquez, R., Pinos, A., Sosa, M., Hernández-Aguilera, A., & Vallverdú, I. (2021). Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by SARS-CoV-2. *American Journal of Emergency Medicine*, *46*(May 2020), 525–531. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.011

Garro Urbina, V., Robles Arce, V., & Rojas Vázquez, S. (2020). Presentación, diagnóstico y tratamiento del tromboembolismo venoso. *Revista Medica Sinergia*, *5*(2), e350. https://doi.org/10.31434/rms.v5i2.350

Ghasemiyeh, P., Mohammadi-Samani, S., Firouzabadi, N., Dehshahri, A., & Vazin, A. (2021). A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. *International Immunopharmacology*, *100*(September), 108162. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108162

Gitman, M. R., Shaban, M. V, & Paniz-mondolfi, A. E. (2021). *Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2 Pneumonia*. 1–17.

Güler, G., Özdemir, H., Omar, D., & Akdoğan, G. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Biophysical and biochemical aspects of SARS-CoV-2 and general characteristics. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, *164*, 3–18. https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2021.05.007

Heer, R. S., Mandal, A. K. J., Kho, J., Szawarski, P., Csabi, P., Grenshaw, D., Walker, I. A. L., & Missouris, C. G. (2021). Elevated procalcitonin concentrations in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection. *Annals of Clinical Biochemistry*, *58*(5), 520–527. https://doi.org/10.1177/00045632211022380

Henry, B., Santos de Oliviera, M., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematological, biochemical and immune biomarker abnormalitie associted with severe ilness and mortality in coronavirsu disease (COVID-19): meya-analysis. *Clin Chem Lab Med*, *10*(4), 0–4. http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25727%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.tmrv.2020.0

Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(3), 141–154. https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7

Hussein, A. M., Taha, Z. B., Gailan Malek, A., Akram Rasul, K., Qasim Hazim, D., JalalAhmed, R., & Badraden Mohamed, U. (2021). D-Dimer and Serum Ferritin as an

Independent Risk Factor for Severity in COVID-19 Patients. *Materials Today: Proceedings*, *xxxx*, 11–13. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.04.009

Kappert, K., Jahić, A., & Tauber, R. (2020). Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*, *25*(8), 616–625. https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1797880

Kaushal, K., Kaur, H., Sarma, P., Bhattacharyya, A., Sharma, D. J., Prajapat, M., Pathak, M., Kothari, A., Kumar, S., Rana, S., Kaur, M., Prakash, A., Mirza, A. A., Panda, P. K., Vivekanandan, S., Omar, B. J., Medhi, B., & Naithani, M. (2022). Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta- regression analysis. *Journal of Critical Care*, *67*, 172–181. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.023

Kell, D. B., & Pretorius, E. (2014). Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*, *6*(4), 748–773. https://doi.org/10.1039/c3mt00347g

Kermali, M., Khalsa, R. K., Pillai, K., Ismail, Z., & Harky, A. (2020). The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sciences*, *254*(May), 117788. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117788

Kutsuna, S. (2021). Clinical Manifestations of Coronavirus Disease 2019. *JMA Journal*, *4*(2), 76–80. https://doi.org/10.31662/jmaj.2021-0013

Lentner, J., Adams, T., Knutson, V., Zeien, S., Abbas, H., Moosavi, R., Manuel, C., Wallace, T., Harmon, A., Waters, R., Ledford, S., Vijayakrishnan, R., Jagan, N., Falluji, N., Delcore, M., Bay, C., & Jhamnani, S. (2021). C-reactive protein levels associated with COVID-19 outcomes in the United States. *Journal of Osteopathic Medicine*, *121*(12), 869–873. https://doi.org/10.1515/jom-2021-0103

Léonard-Lorant, I., Delabranche, X., Séverac, F., Helms, J., Pauzet, C., Collange, O., Schneider, F., Labani, A., Bilbault, P., Molière, S., Leyendecker, P., Roy, C., & Ohana, M. (2020). Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-dimer levels. *Radiology*, *296*(3), E189–E191. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561

Levi, M. (2018). Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Laboratory Hematology*, *40*(February), 15–20. https://doi.org/10.1111/ijlh.12830

Lino, K., Guimarães, G. M. C., Alves, L. S., Oliveira, A. C., Faustino, R., Fernandes, C. S., Tupinambá, G., Medeiros, T., Silva, A. A. da, & Almeida, J. R. (2021). Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Brazilian Journal*

of Infectious Diseases, *25*(2), 1–6. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101569

Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., & Ferrazzi, P. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academichospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, *January*.

Luo, X., Zhou, W., Yan, X., Guo, T., Wang, B., Xia, H., Ye, L., Xiong, J., Jiang, Z., Liu, Y., Zhang, B., & Yang, W. (2020). Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(16), 2174–2179. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641

Mahroum, N., Alghory, A., Kiyak, Z., Alwani, A., Seida, R., Alrais, M., & Shoenfeld, Y. (2022). Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *Journal of Autoimmunity*, *126*(November 2021), 102778. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102778

Moreno, G., Carbonell, R., Bodí, M., & Rodríguez, A. (2021). Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Medicina Intensiva*, *45*(1), 42–55. https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.006

Napoli, C., Benincasa, G., Criscuolo, C., Faenza, M., Liberato, C., & Rusciano, M. (2021). Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. *Immunology Letters*, *231*(December 2020), 28–34. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.01.001

Nauka, P. C., Baron, S. W., Assa, A., Mohrmann, L., Jindal, S., Oran, E., Glazman-Kuczaj, G., Southern, W. N., & Chekuri, S. (2021). Utility of D-dimer in predicting venous thromboembolism in non-mechanically ventilated COVID-19 survivors. *Thrombosis Research*, *199*(September 2020), 82–84. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.023

Ooi, M. W. X., Rajai, A., Patel, R., Gerova, N., Godhamgaonkar, V., & Liong, S. Y. (2020). Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography – Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer. *European Journal of Radiology*, *132*(October), 109336. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109336

Papageorgiou, C., Jourdi, G., Adjambri, E., Walborn, A., Patel, P., Fareed, J., Elalamy, I., Hoppensteadt, D., & Gerotziafas, G. T. (2018). Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *24*(9_suppl), 8S-28S. https://doi.org/10.1177/1076029618806424

Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *The BMJ*, *369*. https://doi.org/10.1136/bmj.m1966

Poggiali, E., Zaino, D., Immovilli, P., Rovero, L., Losi, G., Dacrema, A., Nuccetelli, M.,

Vadacca, G. B., Guidetti, D., Vercelli, A., Magnacavallo, A., Bernardini, S., & Terracciano, C. (2020). Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clinica Chimica Acta*, *509*(June), 135–138. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.012

Ponti, G., Maccaferri, M., Ruini, C., Tomasi, A., & Ozben, T. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, *0*(0), 389–399. https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685

Prieto, J., & Yuste, J. (2015). *La Clínica y el Laboratorio* (Elsevier).

Rahimi, A., Mirzazadeh, A., & Tavakolpour, S. (2021). Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics*, *113*(1P2), 1221–1232. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.059

Raimondi, R., Quattrocchi, G., & Jacquier, G. (2021). *Recomendaciones para el uso de biomarcadoresen el paciente con COVID-19. Primera parte*. *85*(3), 51–57. http://revista.aba-online.org.ar/index.php/bypc/article/view/189/426

Rodriguez-Guerra, M., Jadhav, P., & Vittorio, T. J. (2021). ICMJE form for disclosure of potential conflicts of interest. *Drugs in Context*, *10*, 1–8. https://doi.org/10.7573/DIC.2020-10-3

Rodriguez-Sevilla, J. J., Rodó-Pin, A., Espallargas, I., Villar-García, J., Molina, L., Pérez Terán, P., Vázquez Sanchez, A., Masclans, J. R., Jiménez, C., Millan Segovia, R., Zuccarino, F., Salar, A., & Rodriguez-Chiaradía, D. A. (2020). Pulmonary Embolism in Patients With Covid-19 Pneumonia: The Utility of D-dimer. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, *56*(11), 758–759. https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.10.008

Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., Goepfert, P. A., Truyers, C., Fennema, H., Spiessens, B., Offergeld, K., Scheper, G., Taylor, K. L., Robb, M. L., Treanor, J., Barouch, D. H., Stoddard, J., Ryser, M. F., Marovich, M. A., … Douoguih, M. (2021). Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*, *384*(23), 2187–2201. https://doi.org/10.1056/nejmoa2101544

Sahu, B. R., Kishor, R., Padhi, A., & Panda, A. K. (2020). *C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection*. *January*.

San Norberto, E., Alonso, N., Arroyo, A., Haro, J. De, Frías, M., Romera, A., Solanich, T., Martí, X., & Rial, R. (2020). *Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV*.

Sandoval B, J., & Florenzano V, M. (2015). Diagnóstico Y Tratamiento Del Diagnostic and Management of Acute Pulmonary Thromboembolism. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *26*(3), 338–343.

Serra Valdes, M. Á. (2020). COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. *Revista Habanera De Ciencias Medicas*, *6*(5), 1–15. http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v19n3/1729-519X-rhcm-19-03-e3379.pdf

Sharma, K., Koirala, A., Nicolopoulos, K., Chiu, C., Wood, N., & Britton, P. N. (2021). Vaccines for COVID-19 : Where do we stand in 2021 ? *Paediatric Respiratory Reviews*, *39*, 22–31. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2021.07.001

Shen, Y., Cheng, C., Zheng, X., Jin, Y., Duan, G., Chen, M., & Chen, S. (2021). Elevated procalcitonin is positively associated with the severity of covid-19: A meta-analysis based on 10 cohort studies. *Medicina (Lithuania)*, *57*(6). https://doi.org/10.3390/medicina57060594

Smilowitz, N., Kunichoff, D., Garshick, M., Shah, B., & Pillinger, M. (2021). C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European Heart Journal*, *42*(23), 2280–2283. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103

Soni, M., Gopalakrishnan, R., Vaishya, R., & Prabu, P. (2020). D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, *14*(6), 2245–2249. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.007

Soto, G. P. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International Journal of Odontostomatology*, *14*(3), 331–337.

Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, *9*(APR), 1–11. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754

Stasi, C., Fallani, S., Voller, F., & Silvestri, C. (2020). Treatment for COVID-19: An overview. *European Journal of Pharmacology*, *889*(October), 173644. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173644

Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., El Burai Felix, S., Tie, Y., & Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *69*(24), 759–765. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2

Stringer, D., Braude, P., Myint, P. K., Evans, L., Collins, J. T., Verduri, A., Quinn, T. J., Vilches-Moraga, A., Stechman, M. J., Pearce, L., Moug, S., McCarthy, K., Hewitt, J., &

Carter, B. (2021). The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *International Journal of Epidemiology*, *50*(2), 420–429. https://doi.org/10.1093/ije/dyab012

Tavilani, A., Abbasi, E., Kian Ara, F., Darini, A., & Asefy, Z. (2021). COVID-19 vaccines: Current evidence and considerations. *Metabolism Open*, *12*(September), 100124. https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100124

Tjendra, Y., Al Mana, A. F., Espejo, A. P., Akgun, Y., Millan, N. C., Gomez-Fernandez, C., & Cray, C. (2020). Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: A review of multiple biomarkers. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, *144*(12), 1465–1474. https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0471-SA

Van Tulleken, C. (2021). Covid-19: Sputnik vaccine rockets, thanks to Lancet boost. *The BMJ*, *373*, 10–12. https://doi.org/10.1136/bmj.n1108

Vargas-Lara, A. K., Schreiber-Vellnagel, V., Ochoa-Hein, E., & López-Ávila, A. (2020). SARS-CoV-2: A bibliographic review of the most relevant topics and evolution of medical knowledge about the disease. *Neumologia y Cirugia de Torax(Mexico)*, *79*(3), 185–196. https://doi.org/10.35366/96655

Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., Angus, B., Baillie, V. L., Barnabas, S. L., Bhorat, Q. E., Bibi, S., Briner, C., Cicconi, P., Collins, A. M., Colin-Jones, R., Cutland, C. L., Darton, T. C., Dheda, K., Duncan, C. J. A., … Zuidewind, P. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, *397*(10269), 99–111. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1

Wang, M. Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., & Cao, J. M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*(November), 1–17. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269

Waris, A., Din, M., Iqbal, N., Yar, L., Khalid, A., Nawaz, M., Baset, A., & Ali, M. (2021). Evaluation of serum procalcitonin level as a biomarker for disease severity in COVID-19 patients. *New Microbes and New Infections*, *43*(March), 100922. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100922

Weinberg, I., Fernández-Capitán, C., Quintana-Díaz, M., Demelo-Rodriguez, P., García de Casasola, G., Fidalgo, Á., Maria Suriñach, J., Díaz-Pedroche, C., Galeano-Valle, F., Siniscalchi, C., Visonà, A., Bikdeli, B., Jiménez, D., & Monreal, M. (2021). Systematic testing for venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 and raised D-dimer levels. *Thrombosis Update*, *2*(November 2020). https://doi.org/10.1016/j.tru.2020.100029

Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., & Eikelboom, J. W. (2017). A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, *70*(19), 2411–2420. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024

World Health Organization. (2021). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/

Yamakawa, K., Umemura, Y., Murao, S., Hayakawa, M., & Fujimi, S. (2019). Optimal Timing and Early Intervention With Anticoagulant Therapy for Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *25*. https://doi.org/10.1177/1076029619835055

Yang, Y., Xiao, Z., Ye, K., He, X., Sun, B., Qin, Z., Yu, J., Yao, J., Wu, Q., Bao, Z., & Zhao, W. (2020). SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. *Virology Journal*, *17*(1), 1–17. https://doi.org/10.1186/s12985-020-01369-z

Ye, Q., West, A. M. V., Silletti, S., & Corbett, K. D. (2020). Architecture and self-assembly of the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Protein Science*, *29*(9), 1890–1901. https://doi.org/10.1002/pro.3909

Yu, H. H., Qin, C., Chen, M., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thrombosis Research*, *195*(July), 219–225. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047

Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021). COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, *172*(June 2020). https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752

Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(6), 1324–1329. https://doi.org/10.1111/jth.14859

Zheng, C., Shao, W., Chen, X., Zhang, B., Wang, G., & Zhang, W. (2022). Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, *114*, 252–260. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009

Zhou, C., Chen, Y., Ji, Y., He, X., & Xue, D. (2020). Increased serum levels of hepcidin andferritin are associated with severity of COVID-19. *Medical Science Monitor*, *26*, 1–6. https://doi.org/10.12659/MSM.926178

ANEXOS

DÍMERO-D							
Artículo	**Autor**	**Año**	**Tìtulo del artículo**	**Objetivo**	**Tipo de estudio**	**Población**	**Variación**
1	Zhang, Yan, Qingkun, Liu, Liu, Liu, Zhang	2020	D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19	Evaluar si el dímero-D elevado podrìa predecir mortalidad en pacientes con COVID-19	Estudio retrospectivo	343 pacientes entre 18 y 92 años	Pacientes con dímero-D < 2,0 µg / ml vs pacientes ≥2.0 µg / mL.
2	Yu, Qin, Chen, Wang, Tian	2020	D-dimer level is associated with the severity of COVID-19	Investigar la asociación entre los niveles de dímero-D y la gravedad de COVID-19	Estudio de cohorte	1561 pacientes con COVID-19 confirmado por RT-PCR	Pacientes con enfermedad severa vs pacientes con enfermedad leve
3	Soni, Gopalakrishnan, Vaishya, Prabu	2020	D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases	Determinar la asociación de los niveles de dímero-D y mortalidad y establecer sus valores de corte óptimos como predictor	Estudio retrospectivo	483 pacientes con COVID-19 confirmado	Pacientes con dímero-D elevado ≥ 0.50 µg/mL vs pacientes con dímero-D < 0.50 µg/mL
4	Ooi, Rajai, Patel, Gerova, Godhamgaonkar, Liong	2020	Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography – Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer	Evaluar la asociación entre gravedad de la enfermedad COVID-19, valores de dímero- D e incidencia de TEP.	Estudio retrospectivo	974 pacientes con infección por COVID-19	Pacientes con tromboembolismo pulmonar vs pacientes sin TEP
5	Moreno, Carbonell, Bodí, Rodríguez	2020	Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves conCOVID-1	Definir el rol del dímero D en la COVID-19, y valor pronóstico en la CID	Revisión sistemática	24 estudios	Pacientes graves vs pacientes no graves
6	Nauka, Baron, Assa et al	2020	Utility of D-dimer in predicting venous thromboembolism in non-mechanically ventilated COVID-19 survivors	Evaluar la utilidad del dímero D para predecir tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19	Análisis de cohorte retrospectivo	2630 pacientes que fueron dados de alta de hospitalización	Comparación entre pacientes con y sin tromboembolismo venoso (TEV) confirmado

DÍMERO-D					
Artículo	**Tiempo**	**Variables**	**Resultados**	**Resultado según variables**	**Región**
1	Muestras recolectadas dentro de las 24 horas posteriores a la admisión	Enfermedades subyacentes, linfocitos, hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, PCR, TP.	Mortalidad mayor en pacientes con dímero-D ≥2.0 µg / mL (p <0,001; IC 95%)	Pacientes con dímero-D ≥2.0 µg / mL presentan mayor incidencia de enfermedad y niveles más altos de neutrófilos, PCR y TP (p < 0.001).	Wuhan, China
2	A la admisión	Edad, sexo, pacientes con comorbilidades (hipertensión, diabetes, EPOC. TP, productos de degradación de fibrina	Dímero-D más elevado 1,8 µg / ml en casos graves frente a 0,5 µg / ml los casos leves (p <0,001)	Pacientes graves: Ancianos (p < 0.001), sexo masculino (p = 0.006) y pacientes con comorbilidades. Además, TP y TTP prolongados (p< 0.001).	Wuhan, China
4	24 horas del ingreso y valor más alto durante estancia hospitalaria	Comorbilidades, edad	80.1% de pacientes hospitalizados presentaron elevación de dímero-D. 96% de casos con desenlace fatal presentaron niveles altos de dímero-D.	89% de pacientes fallecidos presentaron alguna comorbilidad (diabetes (p<0.01) hipertensión (p<0.01). Un 89.2% de los pacientes con Dímero D anormal eran ancianos (p<0.01).	Chennai, India
5	Dentro de las 72 horas de la angiografía pulmonar computarizada	Severidad	Dímero-D mayor (p ≤ 0,001) en pacientes con TEP, el valor mediano en el grupo de TEP fue 6441 mcg / L.	La gravedad de la enfermedad fue mayor en el grupo con TEP positivo. (p = 0,005	Mánchester, Reino Unido
6	Al ingreso	Mortalidad	El nivel de dímero- D parece estar asociado con el pronóstico en pacientes con COVID-19.	Un nivel alto de dímero-D se asocia a mayormortalidad. (IC 95%)	Tarragona, España

DÍMERO-D							
Artículo	**Autor**	**Año**	**Tìtulo del artículo**	**Objetivo**	**Tipo de estudio**	**Población**	**Variación**
7	Ramadan, Koziatek et al	2021	Pulmonary thromboembolism in COVID-19: Evaluating the roleof D-dimer and computed tomography pulmonary angiography results	Comparar la sensibilidad y la especificidad de los niveles de dímero-D extraídos en urgencias vs pacientes hospitalizados para predecir la presencia de un TEP	Estudio de cohorte retrospectivo	157 pacientes sometidos a angiografía pulmonar	Comparación de niveles de DD entre pacientes en urgencias y hospitalizados
8	Weinberg, Fernández et al	2021	Systematic testing for venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 and raised D-dimer levels	Identificar a los pacientes con mayor riesgo de TEV.	Estudio retrospectivo	1306 pacientes hospitalizados con COVID-19 y niveles elevados de dímero-D	Pacientes con o sin TEV confirmada
9	Anwar, Tashfeen, Akhtar, Noor, Khan, Omair	2021	Can disseminated intravascular coagulation scores predict mortality inCOVID-19 patients	Analizar la incidencia de CID en COVID-19 en no sobrevivientes y evaluar la asociación entre CID y sus comorbilidades.	Análisis retrospectivo	154 no sobrevivientes de COVID-19	Pacientes con presencia vs ausencia de CID
10	Lodigiani, Iapichino, Carenzo, Cecconi, Ferrazzi, Sebastian	2020	Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy	Describir la incidencia de complicaciones tromboembólicas y venosas en pacientes con COVID-19	Estudio de cohorte retrospectivo	388 pacientes con COVID-19	Pacientes con presencia vs ausencia de complicaciones tromboembólicas
11	Léonard-Lorant, Delabranche, Séverac, Helms, Pauzet	2020	Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels	Describir la incidencia de embolismo pulmonar en pacientes con COVID-19	Análisis retrospectivo	1696 pacientes sometidos a TC por sospecha de COVID-19	Pacientes con presencia vs ausencia de EP

DIMERO-D					
Artículo	**Tiempo**	**Variables**	**Resultados**	**Resultado según variables**	**Región**
7	6 horas antes de la angiografía o 48 h posteriores a la admisión	Género, necesidad deintubación	Dímero-D tenía sensibilidad del 78% y especificidad del 67% para TEP en urgencias y 63%-66% en paciente hospitalizado	Los pacientes que se sometieron a CTPA fueron mayor parte de paciente género masculino ($p < 0.01$) y requirieron intubación ($p < 0.01$).	NY, USA
8	A la admisión	Género, pacientes en UCI	Los pacientes con niveles de dímero-D> 20 veces el rango superior normal (19% de toda la cohorte) tenían un mayor riesgo de TEV (IC 95%)	La mayoría de los pacientes con TEV eran hombres (62%), la edad media era de 62 a 15 años, el 45% se encontraba en una unidad de cuidados intensivos	España, Italia, EEUU,Alemania
9	A la admisión	Género, edad, recuento de plaquetas, TP	El dímero-D se encontró elevado en un 68,8% de pacientes y 100% de pacientes con CID	Pacientes con CID presentaron descenso en recuento de plaquetas y TP prolongado, además la edad >65, sexo masculino y comorbilidad más frecuente en no sobrevivientes	Pakistán
10	Día 1 y 3	Sexo, edad, IMC, tiempo de hospitalización, comorbilidades	El 2.1% de los pacientes fuerondiagnosticados con CID	El 75% de los pacientes fueron hombres y el 13% requirió UCI. 25% presentó eventos tromboembólicos.	Milán, Italia
11	A la admisión	Sexo, IMC, UCI, fibrinógeno	Los pacientes con COVID-19 y embolismo pulmonar presentan niveles más elevados de dímero-Dque aquellos que no presentan EP	Es más probable que los pacientes de sexo masculino presenten complicaciones embólicas ($p= 0.04$) y requieran UCI ($p= <.001$)	Francia

FERRITINA							
Artículo	**Autor**	**Año**	**Tìtulo del artículo**	**Objetivo**	**Tipo de estudio**	**Población**	**Variación**
1	García, Santana & Vega	2021	Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva	Evaluar la ferritina sérica medida al ingreso como predictor de evolución en la UCI	Estudio retrospectivo	48 pacientes en terapia intensiva por COVID19	Pacientes en terapia intensiva
2	Lino, Costa, Santos	2021	Serum ferritin at admission in hospitalizedCOVID-19 patients as a predictor of mortality	Estudiar la asociación entre los niveles de ferritina al ingreso en pacientes con COVID-19.	Estudio retrospectivo	97 pacientes hospitalizados con COVID	Pacientes sobrevivientes vs fallecidos
3	Deng, Zhang, Lyu, Gao, Ma, Guo, Wang, Gong, Jiang	2020	Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19	Evaluar si hiperferritinemia podría ser un factor predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19	Estudio retrospectivo	100 pacientes con COVID confirmado	Pacientes sobrevivientes vs no sobrevivientes
4	Lino, Costa, et. al	2021	Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality	Estudiar la relación entre niveles de ferritina sérica y mortalidad entre los pacientes con COVID-19	Estudio retrospectivo	97 pacientes hospitalizados con *SARS CoV-2*	Pacientes sobrevivientes vs fallecidos
5	Zhou, CHen, Ji, He, Xue	2020	Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19	Evaluar la utilidad diagnóstica de las determinaciones de la homeostasis del hierro para predecir la gravedad de COVID-19.	Estudio retrospectivo	50 pacientes con diagnóstico de COVID-19	Pacientes moderados vs severos
6	Ahmed, Ahmed, Siddiqui, Haroon, Masoor, Jafri	2021	Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study	Evaluar la asociación de la ferritina con la gravedad en la COVID-19 en pacientes hospitalizados	Estudio transversal	336 pacientes con COVID-19 positivo	Pacientes severos vs no severos
7	Galicia & Vega	2021	Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva	Evaluar la ferritina sérica medida al ingreso como predictor de evolución en la UCI	Estudio retrospective transversal	48 pacientes en UCI con COVID-19	Pacientes sobrevivientes vs fallecidos

FERRITINA					
Artículo	**Tiempo**	**Variables**	**Resultados**	**Resultado según variables**	**Región**
1	Al ingreso a UCI	Intubación, mortalidad	Ferritina sérica mayor a 2,500ng/mL predice mortalidad con una sensibilidad de 50% yespecificidad de 88.89%.	Intubación 10.56% de pacientes y Mortalidad de 25%	Ciudad de México, México
2	A la admisión	PCR, creatinina, hemoglobina y albúmina. Mortalidad	Mayor frecuencia de muerte por COVID-19 en el cuartil más alto de ferritina (p = 0,003).	Los pacientes con los niveles más altos de ferritina presentan niveles más altos de PCR y creatinina y más bajos de hemoglobina y albúmina	Río de Janeiro, Brasil
3	A la admisión	Severidad, IL 8-10, PCR, TNF	Ferritina mayor en el grupo de no sobrevivientes vs el grupo de sobrevivientes (1722.25 µg / L frente a 501.90 µg / L, p <0.01).	Ferritina elevada en pacientes críticos más que en graves. Correlación positiva con el incremento de interleucinas, PCR,y TNF.	Shaanxi, China,
4	24-48 horas de ingreso	Edad, PCR, albúmina, creatinina	Mayor frecuencia de muerte por COVID-19 en el cuartil más alto de ferritina (p = 0,003).Mortalidad 75%.	Ferritina más alta en edad promedio 59.9 años, niveles significativamente más altos de PCR y creatinina mientras que más bajos de albúmina	Río de Janeiro, Brasil
5	Ingreso	WBC, hepcidina	Pacientes con COVID-19 grave tenían niveles más altos de ferritina que los pacientes con COVID-19 moderado (p <0,001). Especificidad de 94.6%	Los pacientes que presentaron niveles altos de ferritina sérica también presentaron WBC disminuido p<0.001 y hepcidina aumentada p<0.001	Jiangsu, China
6	Admisión	Edad, estancia hospitalaria	La ferritina media en gruposgraves es 828,5 y 357,5 ng / mL en casos no graves (p = 0,005).	La asociación con la gravedad se perdió en la logística binaria. análisis de regresión (valor de p = 0,082).	Karachi, Pakistán
7	Admisión	Sexo, edad, ferritina, comorbilidades, mortalidad	La ferritina mayor de 2,507 ng/mL se asocia con mortalidad y mayor a 1,100 ng/mL con intubación	Los pacientes que requirieron intubación eran más probables que sean del género masculino	CDMX, México

PROTEÍNA C-REACTIVA							
Artículo	**Autor**	**Año**	**Título del artículo**	**Objetivo**	**Tipo de estudio**	**Población**	**Variación**
1	Smilowitz, Kunichoff, Garshick, et al.	2021	C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19	Explorar las asociaciones entre la concentración de la PCR en la presentación hospitalaria inicial y los resultados clínicos en pacientes con COVID-19.	Estudio retrospectivo observacional	2782 adultos con COVID-19 positivo	Pacientes con enfermedad crítica vs pacientes con PCR debajo de la media.
2	Lentner, Adams, Knutson, Zeien, et al	2021	C-reactive protein levels associated with COVID-19 outcomes in the United States	Determinar los niveles de PCR están correlacionados con los resultados del paciente con COVID-19 y duración de la estancia (LoS)	Estudio de cohorte retrospectivo	541 pacientes positivos a COVID-1	Pacientes sobrevivientes vs fallecidos
3	Chen, Zheng, Liu, Yan, Xu, Qiao	2020	Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19	Estimar si el nivel de PCR puede actuar como marcador para indicar la gravedad de COVID-19.	Estudio retrospectivo observacional	76 pacientes con *SARS-CoV-2*	Pacientes en estado leve, moderado y grave
4	Stringer, Braude, Myint, Evans, Collins, Verduri, Quinn, Vilches	2021	The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19	Determinar la utilidad de la PCR en hospitalización para predecir la mortalidad hospitalaria.	Estudio de cohorte	1835 pacientes con diagnóstico de COVID-19	Pacientes sobrevivientes vs fallecidos

PROTEÍNA C-REACTIVA					
Artículo	**Tiempo**	**Variables**	**Resultados**	**Resultado según variables**	**Región**
1	Admisión	Temperatura corporal, saturación de oxígeno, glóbulos blancos, plaquetas, dímero D, género.	El 93,5% de pacientes tuvieron una concentración de PCR mediade 108 mg/dl (RIC 52-169). Las concentraciones por encima del valor medio se asociaron con enfermedad crítica en un 47.6% y mortalidad en 32.2%.	Las concentraciones elevadas de CRP en la presentación se asociaron con temperaturas más altas y menor saturación de oxígeno en la presentación, así como mayor inicial recuentos de glóbulos blancos y plaquetas,niveles iniciales más altos de dímero D y concentraciones iniciales más altas de ferritina. Pacientes masculinos presentan valor más elevado (p<0.001)	New York, EEUU
2	Primer PCR y más alto	IMC, comorbilidades, edad	La primera medición de PCR fue significativamente predictiva de mortalidad (p<0,001). La primera PCR fue un predictor significativo (p<0,001), junto con edad (p=0,002)	La edad predijo la mortalidad, (p<0,001). El IMC ni el número de comorbilidades fueron significativas.	EEUU
3	Admisión	Edad, género, temperatura corporal, pulso, hipertensión, sintomatología, química sanguínea	Un nivel más alto de CRP en plasma indicó neumonía grave por COVID-19 y una mayor duración de los pacientes hospitalizados.	La edad media de los pacientes fue 44.5 años, la hipertensión se presentó en 14.58% de los pacientes. La tos fue el síntoma más frecuente.	Wenzhou, China
4	Admisión	Edad, comorbilidades, sexo	Se realizó un umbral de corte de PCR de 40 mg/L bien parapredecir la mortalidad	No hubo diferencia en la demografía, comorbilidades yaumento de PCR	UK, Italia

PROCALCITONINA							
Artículo	**Autor**	**Año**	**Tìtulo del artículo**	**Objetivo**	**Tipo de estudio**	**Población**	**Variación**
1	Garrido, Cueto, Rovira, et. al	2021	Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by *SARS-CoV- 2*	Evaluar si la PCT podría ayudar en el diagnóstico de complicaciones infecciosas durante la pandemia de COVID-19	Estudio d ecohorte retrospectivo	56 pacientes con resultado RT-PCR positivo para *SARS-CoV 2*	Sobrevivientes vs no sobrevivientes
2	Farrel, Leal de Almeida, Sanchez,et al	2021	Procalcitonin as a biomarker for ventilator associated pneumonia in COVID-19 patients: Is it a useful stewardship tool?	Evaluar la procalcitonina como un biomarcador parael desarrollo de neumonía asociada a ventilador	Estudio de cohorte retrospectivo	73 pacientes admitidos a UCI con sospecha de infección secundaria	Pacientes con neumonía asociada a ventilador (VAP) vs pacientes no VAP
3	Shen, Cheng, Zheng, Jin, Duan, et al	2021	Elevated Procalcitonin Is Positively Associated with the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis Based on 10 Cohort Studies	Estimar la relación entre el nivel elevado procalcitonina al ingreso y la gravedad de la COVID-19	Meta análisis	7716 pacientes de 10 estudios de cohorte	Pacientes con nivel elevado de PCT vs pacientes con niveles dentro de valores referenciales
4	Feng, James, Doumlele, et al	2021	Procalcitonin Levels in COVID-19 Patients Are Strongly Associated with Mortality and ICU Acceptance in a Underserved, Inner City Population	Identificar factores clínicos asociados con la mortalidad un población predominantemente afrocaribeña durante la pandemia de COVID-19	Estudio d ecohorte observacional retrospectivo unicéntrico	271 pacientes con resultado positivo a COVID-19	Sobrevivientes vs no sobrevivientes
5	Heer, Mandal, Kho, et al	2021	Elevated procalcitonin concentrations in severe COVID-19 may not reflect bacterial co-infection	Identificar la asociación entre la procalcitonina y la gravedad de la COVID-19 en UCI y la implicación de coinfección bacteriana	Análisis retrospectiv o	60 pacientes con RT-PCR positivo	Sobrevivientes vs no sobrevivientes
6	Waris, Din, Iqbal, Yar, Khalid, Nawaz, Baset & Ali	2021	Evaluation of serum procalcitonin level as a biomarker for disease severity in COVID-19 patients	Evaluar la procalcitonina como biomarcador para la coinfección bacteriana y la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID- 19	Análisis retrospectiv o	430 pacientes positivos para COVID-19	Pacientes moderados, severos y críticos

PROCALCITONINA					
Artículo	**Tiempo**	**Variables**	**Resultados**	**Resultado según variables**	**Región**
1	Admisión	Sexo, GFR	Los pacientes admitidos a UCI presentaron niveles de PCT significativamente mayores 0.30 ng/mL vs 0.06, los pacientes fallecidos presentaron un nivel de 0.67 ng/mL (p 0.006)	67.9% pacientes masculinos y 32.1% pacientes femeninos. Los pacientes nosobrevivientes presentaron mayor GFR (61.9 ml/min/1.73 m2)	España
2	Día 1, 2 y 3	Género, edad, etnia, mortalidad, comorbilidades	PCT presentó diferencia significativa (p = 0,0010) entre el grupo VAP y no VAP.	Género, edad y origen étnico se distribuyeron por igual entre VAP y grupo no VAP. Mortalidad: Ambos grupos tenían puntuación similar. (p=0.07)	Sao Paulo, Brasil.
3	A la admisión	Edad, género, comorbilidades: diabetes, hipertensión	Pacientes con PCT elevado al ingreso tuvieron un aumento del riesgo de COVID-19 grave en un 77 % (IC 95%)	Sexo, edad y comorbilidades pueden se rfactores de riesgo. Se ajustó la heterogeneidad.	China, EEUU, Italia, Turquía
4	Admisión a UCI	Edad, sexo y etnia	Nivel elevado de PCT estaba relacionado con la mortalidad (3.155 ± 2.02) (p<0.0001)	Los no sobrevivientes eran significativamente mayores que los supervivientes (p < 0,001). El 88% (n = 239) de la muestra fue de raza negra.	New York, EEUU
5	Concentración máxima durante ingreso a UCI	Edad, comorbilidades: hipertensión y diabetes, recuento de neutrófilos.	Las concentraciones máximas de procalcitonina se encontraban asociadas mortalidad hospitalaria (IC 95 %, p= 0,03). No hubo asociación significativa entre cultivos bacterianos positivos y peor pronóstico para COVID-19 (p=0.1).	Concentraciones pico más altas de PCT, recuento de neutrófilos e hipertensión seasociaron al requerimiento de ventilaciòn mecánica, así como la edad y comorbilidades fueron predictores significativos de mortalidad.	Slough, UK
6	A la admisión	Edad y género	El aumento en el nivel sérico total de PCT se observó con la gravedad de la enfermedad (p < 0,05). Moderado: 0,07 ± 0,06 ng/mL. Grave: 0,5 ± 0,4 ng/mL. Crítico: >1 ng/ml (1,2 ± 0,2-5,5 ± 0,5)	No hubo asociación del valor PCT y género(p = 0.9650) mientras que hubo una asociación significativa (p < 0,001) de la edad y el valor de PCT en Pacientes con COVID-19	Kohat, Pakistan.