

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

Utilidad pronostica de la protacalcitonina en la severidad y coinfeccion bacteriana en pacientes covid 19

Prognostic utility of procalcitonin in the severity and bacterial coinfection in covid 19 patients

Utilidade Prognóstica da Procalcitonina na Gravidade e Coinfecção Bacteriana em Pacientes Covid 19

Johanna Apolinario-Guevara ^I
apolinario-johanna0350@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-5239-4783>

Rolando Barcia-Menéndez ^{II}
barcia-rolando@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-0687-0109>

Correspondencia: apolinario-johanna0350@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/08/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 19/11/2022

1. Universidad Estatal del Sur de Manabi, Jipijapa, Ecuador.
2. Universidad Estatal del Sur de Manabi, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

La pandemia claramente marcó un nuevo desafío a nivel de sistema de salud en todo el mundo, en este sentido la dificultad más grande que se generó fue la determinación del diagnóstico del virus en los pacientes, por lo que se exigía una rigurosa prueba de laboratorio para estudiar todos los factores que se veían en juego. Por ello, la procalcitonina ha sido catalogada un biomarcador útil para la detección temprana de complicaciones de la COVID-19. De aquí, se registraba un valor de procalcitonina dentro del rango que se tenía de referencia en cuanto a los pacientes con SARS-CoV-2 estable, siendo que el aumento constante se reflejaría en la coinfección bacteriana en los que si registraban un agravante en la enfermedad lo cual complicaba el cuadro clínico. La metodología que se llevó a cabo en la investigación es de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió determinar la utilidad clínica de la procalcitonina como marcador pronóstico de severidad en la evolución de COVID-19, además tomar en cuenta aspectos como la coinfección bacteriana en los pacientes. Para su efecto se tomaron en cuenta la estrategia de búsqueda que se basó en perfiles académicos acreditados para poder fundamentar este artículo como en la base de datos Pubmed, Google académico, Scielo. Siendo los criterios determinantes de la búsqueda SARCOV-2, Severidad y Coinfección Bacteriana. Estos descriptores fueron combinados de diversas formas al momento de la exploración ampliar los criterios de búsqueda y se tomaron en cuenta idiomas como Inglés y Español. Se incluyeron artículos originales y de revisión.

Palabras clave: Procalcitonina; Coinfección Bacteriana; COVID-19; SARCOV-2.

Abstract

The pandemic clearly marked a new challenge at the level of the health system throughout the world. In this sense, the biggest difficulty that was generated was determining the diagnosis of the virus in patients, for which a rigorous laboratory test was required to study all the factors that were seen in play. For this reason, procalcitonin has been classified as a useful biomarker for the early detection of complications of COVID-19. From here, a procalcitonin value was recorded within the reference range in terms of patients with stable SARS-CoV-2, and the constant increase would be reflected in bacterial coinfection in those who did register an aggravating factor in the disease

which complicated the clinical picture. The methodology that was carried out in the research is of documentary design with a descriptive and exploratory nature, which allowed us to determine the clinical utility of procalcitonin as a prognostic marker of severity in the evolution of COVID-19, in addition to taking into account aspects such as coinfection. bacteria in patients. For its effect, the search strategy that was based on accredited academic profiles was taken into account to be able to base this article as well as in the Pubmed, Google academic, Scielo database. Being the determining criteria of the SARCOV-2 search, Severity and Bacterial Coinfection. These descriptors were combined in various ways at the time of the exploration to broaden the search criteria and languages such as English and Spanish were taken into account. Original and review articles were included.

Keywords: Procalcitonin; Bacterial Coinfection; COVID-19; SARCOV-2.

Resumo

A pandemia marcou claramente um novo desafio ao nível do sistema de saúde em todo o mundo. Nesse sentido, a maior dificuldade que se gerou foi o diagnóstico do vírus nos doentes, para o que foi necessário um rigoroso teste laboratorial para estudar todos os fatores que foram vistos em jogo. Por esse motivo, a procalcitonina foi classificada como um biomarcador útil para a detecção precoce de complicações do COVID-19. A partir daqui, registou-se um valor de procalcitonina dentro do intervalo de referência em termos de doentes com SARS-CoV-2 estável, sendo que o aumento constante se refletiria em co-infecção bacteriana naqueles que registassem um agravante da doença que complicasse o quadro clínico. A metodologia realizada na pesquisa é de desenho documental de caráter descritivo e exploratório, o que permitiu determinar a utilidade clínica da procalcitonina como marcador prognóstico de gravidade na evolução do COVID-19, além de levar em consideração aspectos como coinfeção bactérias em pacientes. Para tanto, levou-se em consideração a estratégia de busca que se baseou em perfis acadêmicos credenciados para poder embasar este artigo, bem como na base de dados Pubmed, Google acadêmico, Scielo. Sendo os critérios determinantes da pesquisa SARCOV-2, Gravidade e Coinfeção Bacteriana. Esses descritores foram combinados de várias formas no momento da exploração para ampliar os critérios de busca e idiomas como inglês e espanhol foram levados em consideração. Foram incluídos artigos originais e de revisão.

Palabras-chave: Procalcitonina; Coinfección Bacteriana; COVID-19; SARCOV-2.

Introducción

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), una nueva forma de trastorno respiratorio y sistémico sostenido por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ahora está produciendo un brote de proporciones pandémicas, en el que casi 110.000 personas ya han sido infectados en todo el mundo, entre el 10 y el 15% de los cuales padecían una enfermedad grave y más de 3800 ya murieron (Plebani, 2020). Una forma grave de neumonía, que potencialmente evoluciona hacia el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y, en ocasiones, se asocia con insuficiencia multiorgánica, son las principales complicaciones de este virus respiratorio (Mattiuzzi C., 2020).

Un conjunto de pruebas cada vez mayor respalda el uso de procalcitonina (PCT) para mejorar el diagnóstico de infecciones bacterianas y orientar la terapia con antibióticos. Para los pacientes con infección del tracto respiratorio superior e inferior, y para los pacientes con sepsis grave, los ensayos controlados aleatorios han demostrado un beneficio del uso de algoritmos PCT para guiar las decisiones sobre el inicio y / o suspensión de la terapia con antibióticos. (Schuetz P., 2011)

Los marcadores de inflamación, como lo son proteína C reactiva (PCR) y el conteo de leucocitos, pueden identificar a pacientes críticamente enfermos; esto no diferencia un estado sólo inflamatorio vs procesos infecciosos, en los cuales sin duda será necesario el empleo de terapia antimicrobiana, sin embargo la sensibilidad y especificidad es muy baja para infecciones bacterianas. La medición de otros marcadores bioquímicos más sofisticados, como son las mediciones de factor de necrosis tumoral (FNT), interleucinas IL1, IL-6, IL-8 tampoco son específicas y bastante más costosas (Meisner M. , 2002). La procalcitonina es un reactante de fase aguda, útil en la diferenciación de enfermedades infecciosas bacterianas graves de otros procesos inflamatorios de etiología no infecciosa, siendo el principal estímulo la presencia de endotoxinas en sangre, aunque también se describe su elevación leve en respuesta a infecciones virales, infección bacteriana localizada, neoplasias y padecimientos autoinmunes. Su grado de elevación es dependiente de la gravedad del cuadro clínico. No se conocen con claridad los efectos sistémicos de la procalcitonina, pero se reconoce como parte de la respuesta inflamatoria sistémica y sus relaciones con citocinas o su aumento como respuesta a endotoxinas. Existen recomendaciones para su análisis cuando se

requiere de apoyo diagnóstico en estados de respuesta inflamatoria sistémica, como auxiliar de monitoreo en la evolución y tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas, como instrumento diagnóstico en fiebre de origen desconocido, en monitorización de estados inflamatorios no infecciosos y como indicador pronóstico en casos de sepsis grave y falla orgánica múltiple (Uzzan B, 2006; Jensen JU, Heslet L. , 2006).

El propósito de esta investigación es demostrar que la PCT puede ser un indicador predictivo de diagnóstico de la gravedad de la enfermedad en COVID-19 y puede contribuir a determinar la gravedad de los pacientes infectados con SARS-CoV-2. Como tal la medición de PCT al ingreso puede ser un marcador útil para predecir en primer lugar el deterioro del paciente en el hospital y, en segundo lugar, la PCT no elevada al ingreso puede ser un buen predictor de la ausencia de coinfección bacteriana y permitir el uso más específico de antimicrobianos.

Desarrollo

Materiales y métodos

Se realizó una investigación de diseño documental de carácter descriptivo para la recolección de información se incluyeron las siguientes tipologías artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis y casos clínicos; también se consultaron páginas oficiales de la OMS y OPS referentes a la temática de interés.

Se excluyeron artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, opiniones, perspectivas, guías, blogs, resúmenes o actas de congresos y simposios. También fueron excluidos los artículos sobre la temática que estaban duplicados y realizados en otras poblaciones diferentes a la seleccionada en este estudio. La adecuación de los artículos seleccionados al tema del estudio, considerando los criterios de inclusión, fue realizada por el autor de forma independiente, con el fin de aumentar la fiabilidad y la seguridad del estudio.

Este trabajo cumple con las normas y principios universales de bioética establecidos en las organizaciones internacionales de este campo, es decir evitar involucrarse en proyectos en los cuales la difusión de información pueda ser utilizada con fines deshonestos y garantizar la total

transparencia en la investigación, así como resguardar la propiedad intelectual de los autores, realizando una correcta referenciación y citado bajo las normas Vancouver.

Resultados y discusión

En esta sección se presenta el análisis de las tablas tomando en cuenta las siguientes características: el país de estudio, la base de datos y la metodología del estudio, las características del estudio como muestra y biomarcadores, los niveles de ferritina en pacientes graves y no graves, intervalo de confianza (IC) a partir de odds ratio (OR) y valor de riesgo (RR), los niveles de procalcitonina en pacientes graves y no graves, intervalo de confianza (IC) rango y valor p y comentarios, los niveles de interleucina-6 en pacientes graves y no graves, intervalo de confianza (IC) rango y valor p y los niveles de dimero-D en pacientes graves y no graves, intervalo de confianza (IC) rango y valor p.

En la presente Revisión sistemática se incluyeron artículos científicos de estudios observacionales con grupo control, como cohortes, casos y controles en el que se daba seguimiento a las pacientes que eran diagnosticados con Covid 19 y Sepsis o se realizaba un análisis retrospectivo sobre el mismo tema y cuyos resultados principales sean causas de la sepsis generalizada, Utilización de la procalcitonina en la sepsis generalizada para estratificar la coinfección bacteriana en pacientes con severidad e identificación Covid. Siguiendo la estrategia de búsqueda se identificaron 120 títulos y de ellos 50 fueron duplicados dejándonos un total de 70 documentos para análisis de títulos, resúmenes; luego del análisis de títulos, resúmenes se eliminaron 41 documentos y se analizaron según criterios de inclusión y exclusión 19 documentos; al terminar el proceso se obtuvo un total de 22 documentos que cumplían las características de estudios de cohortes casos y controles.

En esta revisión se observó que, en 22 publicaciones consultadas, algunos de los marcadores bioquímicos más utilizados como predictores de la severidad de la COVID-19 en pacientes hospitalizados, de la cual se demostró que la procalcitonina PCT si cumple su función. Por tanto, el objetivo general se ha cumplido.

En lo que se refiere a la procalcitonina, este es un indicador de la gravedad de la COVID-19 y puede contribuir a predecir la gravedad de los pacientes infectados (Bairwa M, Kumar R, Beniwal K, Kalita D, Bahurupi Y., 2021; Drewett GP, Smibert OC, Holmes NE, Trubiano JA. , 2021; Asoğlu R, Tibilli H, Afşin A, Türkmen S, Barman HA, Asoğlu E. , 2020; Hu R, Han C, Pei S, Yin

M, Chen X. , 2020), así como los niveles elevados de procalcitonina se asocian a la insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica invasiva prolongada y a la mortalidad de los pacientes hospitalizados (Heer RS, Mandal AKJ, Kho J, Szawarski P, Csabi P, Grenshaw D, et al., 2021). Un nivel elevado de PCT podría sugerir la presencia de CID y podría ayudar a predecir la gravedad de la COVID-19 (Asoğlu R, Tibilli H, Afşin A, Türkmen S, Barman HA, Asoğlu E. , 2020). Los niveles de PCT se asociaron con la necesidad de oxígeno suplementario durante el ingreso a cuidados intensivos (Drewett GP, Smibert OC, Holmes NE, Trubiano JA. , 2021). En la tabla 2 los niveles de procalcitonina en pacientes no graves fue 2.04 ± 7.68 contra los pacientes graves 24.25 ± 22.69 , valor $p < 0.001$ (Bairwa M, Kumar R, Beniwal K, Kalita D, Bahurupi Y., 2021). Asimismo, el alto nivel de procalcitonina en pacientes graves fue de $>0,5 \mu\text{g/L}$ y tuvo un valor de $p = 0,04$ (Drewett GP, Smibert OC, Holmes NE, Trubiano JA. , 2021). También se verificó que el nivel de PCT mostró una correlación positiva y significativa con CID ($r = 0.382$, $p = 0.001$), con un nivel de procalcitonina en pacientes graves de 1.9 (0.6-14.5) y 0.3 (0.2-0.4) en pacientes no graves (Asoğlu R, Tibilli H, Afşin A, Türkmen S, Barman HA, Asoğlu E. , 2020).

Luego, se corroboró que a medida que la enfermedad empeoraba aumentaban más los niveles séricos de PCT ($P < 0,05$), en donde los niveles de PCT en pacientes graves era $0,23 \pm 0,26 \text{ ng/mL}$, valor $p < 0.001$ (84). Asimismo, se reveló que los niveles de PCT en pacientes no graves eran 422 (354-525) y en pacientes graves 478 (393-561), con un valor $p = 0.30$ y el último estudio de la tabla no encontró asociación entre el valor de la PCT y el género ($p = 0,9650$) pero si una asociación significativa ($p < 0,001$) entre la edad y el valor de la PCT, en el cual, los niveles de procalcitonina en pacientes graves fue $0,5 \pm 0,4 \text{ ng/mL}$ y crítico: $> 1 \text{ ng/mL}$ (Waris A, Din M, Iqbal N, Yar L, Khalid A, Nawaz M, et al., 2021).

Como se ha podido apreciar, los niveles de protacalcitonina en conjunto con otros marcadores bioquímicos predicen eficazmente la severidad de la infección por coronavirus, más aún si las recientes variantes como Delta y Ómicron preocupan a los científicos y a los encargados del control epidemiológico en vista de que serían más contagiosas, por lo que se requiere una pronta categorización de los grupos de riesgo con el fin de asignar de manera óptima los recursos humanos y materiales necesarias para proteger la vida de los pacientes. Mediante esta revisión sistemática,

se han identificado que los niveles de protocalcitonina si contribuyen sustancialmente a comprender los mecanismos patógenos virales, al igual que el daño celular y orgánico.

Conclusiones

El COVID-19 tomó por sorpresa al mundo entero su impacto detonó múltiples problemas alrededor del mundo y en muchos campos, sin embargo, el que más tuvo efecto fue el sector de la salud, la procalcitonina y otros análisis de fase aguda ayudan en el diagnóstico de COVID-19 y el pronóstico temprano de la enfermedad, especialmente cuando se evalúa secuencialmente. Múltiples estudios vinculan altas concentraciones de procalcitonina como biomarcador de la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19. De acuerdo con el objetivo general, los marcadores bioquímicos han demostrado ser predictores confiables de la severidad de la infección por coronavirus en pacientes hospitalizados, particularmente la protocalcitonina.

Siguiendo los objetivos específicos, la procalcitonina ha sido uno de los biomarcadores séricos de mayor importancia clínica de COVID-19 y se ha reportado asociación de mayor riesgo de mortalidad en pacientes con PCT elevada. En la tabla 2 los niveles de procalcitonina en pacientes no graves fue 2.04 ± 7.68 contra los pacientes graves 24.25 ± 22.69 , valor $p < 0.001$ (49). Asimismo, el alto nivel de procalcitonina en pacientes graves fue de $>0,5 \mu\text{g/L}$ y tuvo un valor de $p = 0,04$ (50). También se verificó que el nivel de PCT mostró una correlación positiva y significativa con CID ($r = 0.382$, $p = 0.001$), con un nivel de procalcitonina en pacientes graves de 1.9 ($0.6-14.5$) y 0.3 ($0.2-0.4$) en pacientes no graves (51).

En cuanto a la utilización de la procalcitonina en la coinfección bacteriana en pacientes con severidad e identificación Covid 19 la mayoría de los pacientes con COVID-19 tenían valores de PCT $< 0,25 \mu\text{g/L}$ o incluso $< 0,1 \mu\text{g/L}$. 2-3 Esto se correlaciona con los hallazgos obtenidos, dando como resultado que la procalcitonina es de gran utilidad para detectar a tiempo complicaciones que puedan suscitarse por el contagio de coronavirus 19.

En los estudios incluidos en esta investigación se ha confirmado que la procalcitonina es el marcador diagnóstico de infección bacteriana más fiable que otros empleados habitualmente en la práctica clínica como la proteína C reactiva (PCR) o el recuento de leucocitos e incluso que marcadores experimentales como la interleucina (IL) 6 o la IL-8. Igualmente tiene valor pronóstico, de tal manera que sus niveles se relacionan con la gravedad y la mortalidad del cuadro infeccioso.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que diversos factores, entre otros el tiempo de evolución de la sepsis o la presencia de insuficiencia renal pueden provocar una pérdida de fiabilidad cuando su determinación se realiza de forma aislada. La medición seriada en el tiempo de sus valores podría subsanar esta limitación, pero la experiencia sobre la aplicación en pacientes en shock séptico es limitada.

Por lo tanto, no es sorprendente que el valor de procalcitonina permanezca dentro del rango de referencia en varios pacientes con infección por SARS-CoV-2 no complicada, por lo que su aumento sustancial reflejaría la coinfección bacteriana en aquellos que desarrollan una forma grave de enfermedad, contribuyendo así a complicar el cuadro clínico, como en niños y pacientes adultos con infecciones virales del tracto respiratorio inferior. Se necesitan estudios adicionales de manera convincente para verificar el supuesto origen bacteriano del aumento de procalcitonina en pacientes con COVID-19 grave.

Referencias

1. Plebani GLyM. Procalcitonina en pacientes con enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19): un metaanálisis. *Iniciativa de emergencia de salud pública COVID-19*. 2020 junio; Volumen 505 (páginas 190-191).
2. Mattiuzzi C. LG. ¿Qué lecciones aprenderemos del brote del nuevo coronavirus de 2019? *Ann Transl Med*. 2020 Feb; 8 (3): 48. 2020 Febrero; Vol 8(No 3).
3. Cervellin G. SP,LG. Hacia un enfoque holístico para diagnosticar la sepsis en el departamento de emergencias. *Clinica Chimica Acta*. 2019 Mayo; 92(201- 216).
4. Mellado-Orellana R OCGGADGERWF. Actualizaciones sobre procalcitonina. *Med Int Méx*. 2021; 37 (1): 110-115.(<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3672>).
5. D Cleland; A Eranki. Procalcitonin. *Statpearls*. 2021;(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/).
6. Kondo Y UHKyc. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J intensive care* 7. 2019; 22 (2019). (<https://doi.org/10.1186/s40560-019-0374-4>).

7. Zaccone V FLNCyc. The Prognostic Role of Procalcitonin in Critically Ill Patients Admitted in a Medical Stepdown Unit: A Retrospective Cohort Study.. *Sci Rep* 10. 2020; 4531(<https://doi.org/10.1038/s41598-020-61457-6>).
8. D N. Procalcitonina en el paciente crítico: ¿herramienta diagnóstica, guía intervención o marcador pronóstico? *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2020; 20(4)(P. 253-260).
9. Girón N, Anchundia S, Valero N. Procalcitonina: Utilidad clínica como marcador pronóstico en la evolución de covid -19. *Polo del conocimiento*. 2021; Vol. 6, No 7, Julio 2021, pp. 397-417, ISSN: 2550 - 682X(DOI: 10.23857/pc.v6i7.2856).
10. Manrique F, Mendez Y, Herrera G. Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis. *Infectio*. 2019;(23(2): p. 133-142).
11. Lippi , Plebani. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*.. 2020;(505(1): p. 190-191).
12. Mattiuzzi M L. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak?. *Ann Transl Med*.. 2020;(8(3): p. 48).
13. Vargas-Ponce Kenneth G., Salas-López Juan A., Llanos-Tejada Félix K., Morales-Avalos Antonio. Coinfección de Covid-19 e influenza: Reporte de cinco casos en un hospital peruano. *Rev. Fac. Med. Hum.* [Internet]. 2020; 20(4): 738-742.(Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000400738&lng=es. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i4.3158>).
14. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, Muñoz-Martín AB, Orduña-Domingo A. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*.. 2020 Diciembre; 3;40(4):158–65.(English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2020.11.003. Epub ahead of print. PMID: 33413990; PMCID: PMC7713607.).
15. Echenagucía-Echenagucía Marion, Trueba-Gómez Rocío, Rosenfeld-Mann Fany, Zavala-Hernández César, Martínez-Murillo Carlos, Peña-Díaz Aurora de la. Parámetros de laboratorio de importancia en el manejo de pacientes con COVID-19. *Gac. Méd. Méx [revista en la Internet]*.. 2021 ; 157(Suppl 3): S131-S140. (Disponible en:

- http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000900018&lng=es. Epub 25-Abr-2022. <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000489>).
16. Llanos Tejada Félix K., Muñoz Taipe Wendy I., Muñoz Abanto Nataly L., Saavedra Vilchez Gary E., Sifuentes Peracchio Franca M., Somocurcio Rivera Daniel R. et al. Evaluación de comorbilidades y pronóstico de la neumonía por COVID-19: revisión de la literatura.. Horiz. Med. [Internet].. 2021; 21(3): e1227. (Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2021000300014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n3.15>).
17. J.J. Arenas-Jiménez, J.M. Plasencia-Martínez, E. García-Garrigós. When pneumonia is not COVID-19. Radiología (English Edition). 2021 March–April; 63(Issue 2, Pages 180-192. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.003>).
18. Castellanos-Sinco Humberto B., Pellón-Téllez Karen, Rodríguez-Fuentes Katherine, Mendoza-Oliva Marino, Baltodano-Martínez Yubelka, Muñoz-Vega Juan et al. Anormalidades hematológicas en pacientes con el SARS-CoV-2 (COVID-19) y sus implicaciones pronósticas. Gac. Méd. Méx [revista en la Internet]. 2021; 157(Suppl 3): S16-S22. (Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000900004&lng=es. Epub 25-Abr-2022. <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000465>).
19. Palma Jara, M. ¿Que sabemos del coronavirus (Covid-19)? Una revisión narrativa rápida.. Cuidados De Enfermería Y Educación En Salud. 2021; 6(1), 119–139. (<https://doi.org/10.15443/ceyes.v6i1.1359>).
20. Huang W,L. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.. Lancet. 2020; 395(10223): p. 497-506.
21. Schmulson M DMBJ. Alerta: los síntomas gastrointestinales podrían ser. Rev Gast de Mex. 2020; 85(3): p. 282-287.

22. Moehlecke S,T. Suspected COVID-19 case definition: a narrative review of the most frequent signs and symptoms among confirmed cases. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2020; 29(3).
23. Guzmán L,T. Características clínicas y epidemiológicas de 25 casos de COVID-19 atendidos en la Clínica Delgado de Lima.. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna.* 2020;(33(1)).
24. Pérez AMR GTDG. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas.* 2020;; p. 9(2):1-15.
25. col SPy. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use.. *Clin Chem Lab Med.* 2019; 57, 9.
26. Ryoo SM,HKS,ASyc. The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. *Sci Rep* 9. 2019; 6579(<https://doi.org/10.1038/s41598-019-42972-7>).
27. col PSy. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Sever Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MOnitoring SEpsis (MOSES) Study *Critical Care Medicine.* Critical Care Medicine. 2017; 20(30)(DOI: 10.1097/CCM.0000000000002321).
28. Liu , Li , Xu. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020. .
29. col MDy. MEDICINA DE PRECISIÓN EN SEPSIS: UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS. *Repertorio de Medicina y Cirugía.* 2020;(https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217273.973).
30. Herold , Jurinovic , Arnreich , Lipworth. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19.. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;(146(1): p. 128-136.e4.).
31. Tobar A.. Frecuencia de niveles elevados de procalcitonina en pacientes con infección respiratoria en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de la Policía Quito N°1 en el período 2016-2017. Quito: Universidad Central del Ecuador.. 2017.

32. Francisco-Pérez J LMMPGMCPPE. Biomarcadores en la sepsis y su valor predictivo. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* [revista en Internet]. 2020 ; 19 (1) (Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/651>).
33. Han , Gatheral , Williams. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19.. *Clin Med (Lond)*.. 2020;(20(3): p. e47.).
34. Gutiérrez L, Borges M, Socias L. Diferencias en los valores de procalcitonina en las bacteriemias por gram positivos y gram negativos en pacientes con sepsis grave y shock séptico. *Medicina Balear*.. 2016;(31(2): p. 13-18.).
35. Huang , Pranata , Lim. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020; 14.Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *En engl j med*. 2020;(382(18): p. 1708- 1720).
36. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*.. 2020;(50(4): p. 332-334.).
37. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS ONE*.. 2020;(15(11).).
38. col JARy. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos y Resolución CNS 466/12: análisis comparativo. *Rev. bioét. (Impr.)*. 2016; 24 (3): 603-12(<http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422016243160>).
39. Sadiq A, Khurram M, Malik J, Chaudhary NA, Khan MM, Yasmeen T, et al. Correlation of biochemical profile at admission with severity and outcome of COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. 2021; 2;11(6):740–6. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8604495/>).
40. Núñez I, Priego-Ranero ÁA, García-González HB, Jiménez-Franco B, Bonilla-Hernández R, Domínguez-Cherit G, et al. Common hematological values predict unfavorable outcomes in hospitalized Covid-19 patients. *Immunol* [Internet].. 2021; Apr;225(February):108682.(<https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85100485559&origin=resultslist&sort=plf->

- &src=s&st1=%2522Biochemical+marker%2522&st2=predictors+of+severit8TITLE-ABS-KEY%2528%252).
41. Broman N, Rantasärkkä K, Feuth T, Valtonen M, Waris M, Hohenthal U, et al. IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19. *Ann Med*. 2021; 53(1):410–2. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7935117/>).
 42. Codina H, Vieitez I, Gutierrez-Valencia A, Skouridou V, Martínez C, Patiño L, et al. Elevated anti-SARS-CoV-2 antibodies and IL-6, IL-8, MIP-1 β , early predictors of severe COVID-19. *Microorganisms* [Internet].. 2021; 29;9(11). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624589/>).
 43. Majidpoor J, Mortezaee K. Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021; 145(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8585600/>).
 44. Chen D, Zhang S, Feng Y, Wu W, Chang C, Chen S, et al.. Decreased eosinophil counts and elevated lactate dehydrogenase predict severe COVID-19 in patients with underlying chronic airway diseases. *Postgrad Med J*. 2021; 1–8.(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8610616/>).
 45. Sharma J, Rajput R, Bhatia M, Arora P, Sood V. Clinical predictors of COVID-19 severity and mortality: A perspective.. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021; 11(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8573222/>).
 46. Hanif W, Ali O, Shahzad H, Younas M, Iqbal H, Afzal K. Biochemical markers in COVID-19 in Multan.. *J Coll Physicians Surg Pakistan* [Internet].. 2020; 30(10):1026–9.(Available from: https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85095612210&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=%22Biochemical+marker%22&st2=Covid-19+patients&nlo=&nlr=&nls=&sid=b9e5a7c091bbb69777c9803c1740d356&ot=b&dt=b&sl=)).
 47. Abdulla AK, Salman OA, Mahmood AA. Study of some hematological, and biochemical parameters in patients with sars-cov-2 in kirkuk city/Iraq. *Syst Rev Pharm* [Internet]. 2020; 11(11):515–22.(<https://www-scopus->

- com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85105898390&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=%22Biochemical+marker%22&st2=Covid-19+patients&nlo=&nlr=&nls=&sid=b9e5a7c091bbb69777c9803c1740d356&sot=b&sdt=b&sl=93&s=%28TITLE-AB).
48. Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızel K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19.. *Cytokine*. 2021 Enero; 137(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522034/>).
49. Bairwa M, Kumar R, Beniwal K, Kalita D, Bahurupi Y. Hematological profile and biochemical markers of COVID-19 non-survivors: A retrospective analysis. *Clin Epidemiol Glob Heal* [Internet]. 2021; 11(<https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85105558814&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=%22Biochemical+marker%22&st2=Covid-19+patients&sid=b9e5a7c091bbb69777c9803c1740d356&sot=b&sdt=b&sl=93&s=%28TITLE-ABS-KEY%28%22Bioc>).
50. Drewett GP, Smibert OC, Holmes NE, Trubiano JA.. The use of procalcitonin as an antimicrobial stewardship tool and a predictor of disease severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19).. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2021; 1-3(*Infect Control Hosp Epidemiol*.com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85100321170&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=%2522Biochemical+marker%2522&st2=predictors+of+severity&sid=35435af5089efc3231359aab30d0ff0b&sot=b&sdt=b&sl=98&s=%2528TIT).
51. Asoğlu R, Tibilli H, Afşin A, Türkmen S, Barman HA, Asoğlu E.. Procalcitonin is a predictor of disseminated intravascular coagulation in patients with fatal COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2020; 24:11953–9(<https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85097137663&origin=resultslist&sort=r>

- f&src=s&st1=Procalcitonin&st2=Predictors+of+severity&nlo=&nlr=&nls=&sid=06903fe4bec227f1f913ebfd4b638f05&sot=b&sdt=b&sl=109&s=%2528TITLE-ABS-KEY).
52. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X.. Procalcitonin levels in COVID-19 patients.. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020; 56(2):106051(<https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S0924857920302211>).
 53. Heer RS, Mandal AKJ, Kho J, Szawarski P, Csabi P, Grenshaw D, et al. Elevated procalcitonin concentrations in severe COVID-19 may not reflect bacterial co-infection. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med* [Internet]. 2021; 58(5):520–7(<https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85108281448&origin=resultslist&sort=r-f&src=s&st1=Procalcitonin&st2=Predictors+of+severity&nlo=&nlr=&nls=&sid=06903fe4bec227f1f913ebfd4b638f05&sot=b&sdt=b&sl=109&s=%2528TITLE-ABS-KEY>).
 54. Waris A, Din M, Iqbal N, Yar L, Khalid A, Nawaz M, et al. Evaluation of serum procalcitonin level as a biomarker for disease severity in COVID-19 patients. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2021; 43(March):100922.(<https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S205229752100086X>).
 55. Evaristo-Méndez G, Gallegos-Sierra C, Cruz-Temores S. Predictive value of procalcitonin for the need of surgery and the presence of ischemia and necrosis in patients with small bowel obstruction [Valor predictivo de la protocalcitonina para la necesidad de cirugía y la presencia de isquemia y necrosis en pacie. *Cir Cir*. 2019; 87(1):45-52. (Spanish. doi: 10.24875/CIRU.18000420. PMID: 30600808.).
 56. Bracho-Blanchet E, Dominguez-Muñoz A, Fernandez-Portilla E, Zalles-Vidal C, Davila-Perez R. Predictive value of procalcitonin for intestinal ischemia and/or necrosis in pediatric patients with adhesive small bowel obstruction (ASBO). *J Pediatr Surg*.. 2017 Oct; 52(10):1616-1620. (doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.07.006. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28735976.).
 57. Godínez-Vidal AR, Alcántara-Gordillo R, Aguirre-Rojano VI, López-Romero SC, González-Calatayud M, González-Pérez LG, Pulido-Cejudo A, Gracida-Mancilla NI.

- Evaluation of C-reactive protein, procalcitonin and the PCR/PCT index as indicators of mortality in abdominal sepsis. *Cir Cir.* 2020; 88(2):150-153. (English. doi: 10.24875/CIRU.19000993. PMID: 32116318.).
58. Bedate-Núñez M, Moreno-Racionero F, de Andrés-Asenjo B, Díaz-Romero JM, Soto-Rodríguez JL, Torrecilla-García-Ripoll JR, Martín-Martín S, Rivero-Martínez MD, Calleja-Escudero J, De Castro-Olmedo C, Pascual-Samaniego M, Calvo-González R, Valsero-Herguedas M. Importancia de los parámetros clínicos y analíticos de la sepsis grave en la uropatía obstructiva [Relevance of clinical and serum parameters on severe urinary sepsis after renal obstruction.]. *Arch Esp Urol.* 2020 May; 73(4):257-267.(Spanish. PMID: 32379060.).
59. van Oort PM, Bos LD, Póvoa P, Ramirez P, Torres A, Artigas A, Schultz MJ, Martin-Loeches I. Soluble urokinase plasminogen activator receptor for the prediction of ventilator-associated pneumonia.. *ERJ Open Res.* 2019 Mar 25; 5(1):00212-2018. (doi: 10.1183/23120541.00212-2018. PMID: 30918897; PMCID: PMC6431752.).
60. Amaris-Vergara, Amaury Alexis, Centeno-Hurtado, Katherine Tatiana, Rangel-Vera, July Andrea, García-León, Susan Juliett, Laguado-Nieto, Marlon Adrián, Vargas-Ordóñez, Jhon Edgar. Actualización en sepsis y choque séptico en adultos.. *MedUNAB [Internet]*.. 2019; 22(2):213-227.(Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71964730006>).