

# ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Valor pronóstico de marcadores de la inflamación en Covid-19. “Lo que debemos conocer”.

*Jessica Anabel López Valencia<sup>1</sup>, Pablo Roberto Ordoñez Chacha<sup>1</sup>,  
Lorena Esperanza Encalada Torres<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup> Médicos Residentes de Segundo Grado de la Especialidad de Medicina Interna. Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

<sup>2</sup> Médico Internista. Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

**Correspondencia:** Dra. Lorena Encalada Torres

**Correo electrónico:**

lorena.encalada@ucuenca.edu.ec

**Dirección:** Av. 12 de Abril y Av. El Paraíso s/n, Cuenca-Ecuador.

**Código postal:** EC 010204

**Teléfono:** (593) 999273571

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7864-563X>

**Fecha de recepción:** 03-10-2021

**Fecha de aprobación:** 13-11-2021

**Fecha de publicación:** 30-12-2021

**Membrete Bibliográfico**

López J, Ordoñez P, Encalada L: “Valor pronóstico de marcadores de la inflamación en COVID-19. “Lo que debemos conocer”: Revisión Bibliográfica”. Rev. Méd. Ateneo, Vol 23 (2), pág. 98-115

**Artículo Acceso Abierto**

### RESUMEN

**Antecedentes:** la infección causada por el virus SARS-CoV-2 es una patología nueva que ha presentado desafíos extremos en la comunidad médica y en investigación, presentado elevadas tasas de mortalidad, ante lo cual los marcadores de la inflamación han sido considerados como valores pronósticos; pues, al elevarse podrían predecir la presencia del síndrome de distrés respiratorio agudo con un porcentaje elevado de ingreso de pacientes a cuidados intensivos.

**Objetivo:** determinar el valor pronóstico de los marcadores de la inflamación en la infección por SARS-CoV-2.

**Material y métodos:** se trata de una revisión bibliográfica basada en la evidencia actualizada sobre una patología de reciente presentación en los seres humanos. Se implementó una búsqueda exhaustiva de literatura científica y en bases de datos como Scopus, PubMed, Scielo, SpringerLink, Wile Online Library, con los siguientes comandos “biomarcadores de inflamación COVID”, “COVID-19”, “procalcitonina”, “reactantes fase aguda”, “interleucina 6” donde se recopiló material de alta relevancia, publicados en el idioma inglés y español.

**Resultados:** los resultados mostraron que los marcadores de la inflamación como leucocitosis, proteína c reactiva, fibrinógeno, dímero D, ferritina, procalcitonina y fibrinógeno son de gran importancia para determinar sobre el pronóstico del paciente, estratificar el riesgo y considerar el manejo a efectuarse.

**Conclusiones:** la asociación de los diferentes marcadores de la inflamación con la infección por COVID-19 y los respectivos controles contribuyen al personal médico a estimar la gravedad y el pronóstico de esta patología.

**Palabras clave:** valor pronóstico, COVID-19, tormenta de citocinas, mortalidad, biomarcadores de inflamación.

## ABSTRACT

**Background:** the infection caused by the SARS-CoV-2 virus is a new pathology that has presented extreme challenges in the medical and research community, presenting high mortality rates; before which, the inflammation markers have been considered as prognostic values; therefore, when they rise, they could predict the presence of acute respiratory distress syndrome with a high percentage of admission of patients to intensive care.

**Objective:** to determine the prognostic value of inflammation markers in SARS-CoV-2 infection.

**Material and methods:** this are a bibliographic review based on updated evidence on a recently presented pathology in humans. An exhaustive search of scientific literature and in databases such as Scopus, PubMed, Scielo, SpringerLink, Wile Online Library, with the following commands "COVID inflammation biomarkers", "COVID-19", "procalcitonin", "acute phase reactants", "interleukin 6" where Highly relevant material was compiled, published in English and Spanish.

**Results:** the results showed that inflammation markers such as leukocytosis, c-reactive protein, fibrinogen, D-dimer, ferritin, procalcitonin and fibrinogen are of great importance to determine the patient's prognosis, stratify risk and consider the management to be carried out.

**Conclusions:** the association of the different inflammation markers with COVID-19 infection and the respective controls contribute to the medical staff to estimate the severity and prognosis of this pathology.

**Key words:** forecast value, COVID-19, cytokine storm, mortality, inflammation biomarkers.

## INTRODUCCIÓN

En la infección por SARS-CoV-2, los marcadores inflamatorios han tomado un papel fundamental, ya sea como marcador del estado de la enfermedad, pronóstico o de respuesta al tratamiento. La importancia fisiopatológica de esta enfermedad, ha obligado a que el personal de salud haga un recuento de la literatura científica entre la respuesta de inmunidad innata y adaptativa del organismo, determinando el efecto que puede presentar esta desregularización inmunitaria, que altera su homeostasis, y en la mayoría de los casos ha producido un efecto devastador con el paciente y en el peor de los casos, ha conducido a la muerte.

Hace aproximadamente 10 años, apareció el término "tormenta de citocinas" como respuesta a la terapia de células T que presentaron receptores de antígenos quiméricos denominados CAR (chimeric antigen receptor); el cual, indica que la respuesta inmunitaria e inflamatoria descontrolada puede tener efectos deletéreos en los pacientes (1). La tormenta de citocinas es un estado caracterizado por hiperinflamación sistémica, con complicaciones potencialmente mortales, como

consecuencia de infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes, produciéndose un rápido deterioro respiratorio, alza térmica y elevación de marcadores de la inflamación (2).

En esta perspectiva, se determina que la tormenta de citocinas toma un papel importante que incluye alteración de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, que actúan acorde las necesidades del organismo con el fin de mantener la homeostasis (1). Se sabe que la regulación de la inmunidad es un desafío; por lo que, crea la necesidad indispensable de identificar la alteración de la inmunidad con el fin de encontrar tratamiento acorde la necesidad. Por otro lado, la patogenia inmunitaria no está clara en pacientes con COVID-19, en comparación con pacientes que han presentado neumonía de otro origen (3). La inmunidad innata se caracteriza por ser la primera línea de defensa que ejerce su función mediante diferentes células como los macrófagos, mastocitos y células dendríticas que generan citocinas y fagocitan al patógeno; este tipo de inmunidad actúa mediante receptores de reconocimiento de patrones (1), esta respuesta se torna más exagerada por la falta de retroalimentación de inmunidad adaptativa (4). Por otra parte, la inmunidad adaptativa actúa mediante las células T auxiliares y sus diferentes subtipos; esta alteración de la inmunidad se distingue por la inflamación sistémica, síntomas constitucionales y alteración orgánica y como consecuencia fallo multiorgánico que conduce al fallecimiento (1). Con estos argumentos se plantea la hipótesis que las elevadas tasas de mortalidad en personas adultas que han presentado COVID-19, está dada por la alteración del sistema inmunológico secundario a una desregulación de la inmunidad adaptativa (5).

Se cree que los reactantes de fase aguda son muy importantes en esta patología pues se elevan en inflamación. Existen diferentes tipos de reactantes de fase aguda que van actuar en la enfermedad de COVID-19, entre los más importantes encontramos IL6, proteína C reactiva, procalcitonina por mencionar algunas (6), evidenciándose que, la interleucina 6 es más alta en pacientes que presenten neumonía por COVID-19 más grave (7).

De la misma manera, existen condiciones preexistentes que se asocian a casos más graves de enfermedad por SARS-CoV-2 como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, y la obesidad, que van actuar de forma negativa en el organismo humano produciendo disfunción orgánica a partir de la respuesta inmune (1).

Ante lo expuesto, es necesario conocer acerca de la respuesta inmunitaria como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2, considerando que se pueden determinar marcadores de severidad, progresión y respuesta al tratamiento. La tormenta de citocinas produce síndrome de distrés respiratorio que puede ser mortal; por lo que, se debe reconocer de manera oportuna en las etapas iniciales mediante la medición de los marcadores inflamatorios, con el fin de pronosticar la gravedad de la enfermedad. El propósito de la presente revisión implica que el médico identifique a tiempo la elevación de los diferentes marcadores de la inflamación para reconocer las posibles complicaciones que pueden presentar las personas que sufren COVID-19, estimando con ello su gravedad y, por ende, el pronóstico.

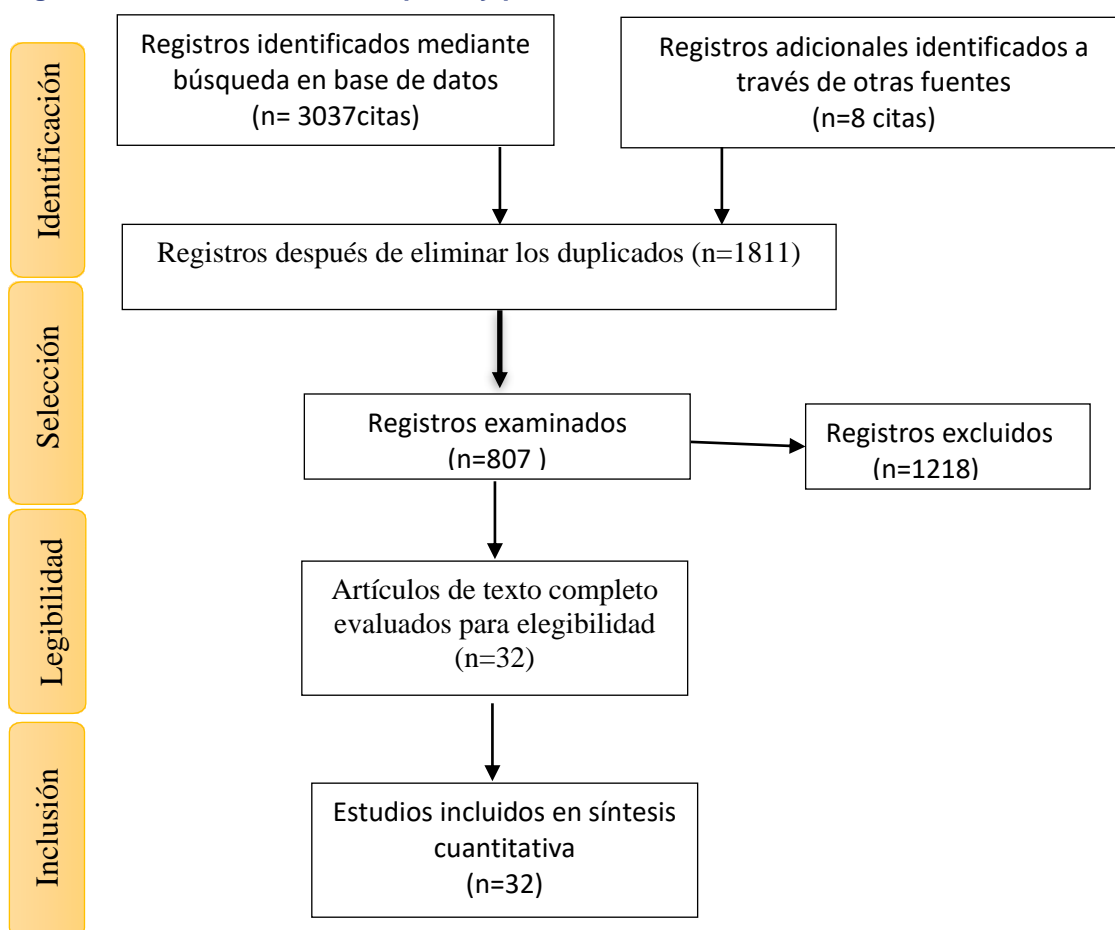
## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en las diferentes revistas médicas científicas con el objetivo de realizar un estudio retrospectivo y exploratorio sobre el valor pronóstico de marcadores

de la inflamación en COVID-19, publicados hasta julio del 2021. Se trata de una revisión bibliográfica basada en la evidencia actualizada sobre una patología de reciente presentación en los seres humanos. Se implementó una búsqueda exhaustiva de literatura científica y en bases de datos como Scopus, PubMed, Scielo, SpringerLink, Wile Online Library, con los siguientes comandos "biomarcadores de inflamación COVID", "COVID-19", "procalcitonina", "reactantes fases agudas", "interleucina 6".

Los resultados se limitaron a artículos académicos escritos en inglés y español, la inclusión se basó en artículos de libre acceso, y se excluyó las cartas de autores, los títulos que contenían infección en niños y la asociación a otras patologías. Una vez que se eliminaron los duplicados, la búsqueda identificó 3037, citas, después de analizar el contenido y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se presentó 32 artículos relevantes para la presente revisión.

**Figura 1. Resultados de la búsqueda y procedimientos de selección de referencia**



**Fuente:** Elaborado por los autores, adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

### DEFINICIÓN DE TORMENTA DE CITOCINAS

Tormenta de citocinas es un síndrome sistémico agudo que actúa mediante elevados niveles circulantes de citocinas e hiperactivación de las células encargadas de la inmunidad, producida por diferentes patógenos, terapias o enfermedades autoinmunes (1); posteriormente, pueden presentar

una disfunción multiorgánica; la cual, al no identificarse a tiempo puede tener consecuencias mortales; se caracteriza por náuseas, cefalea, taquipnea, hipotensión arterial e insuficiencia respiratoria (8). En este síndrome, existe una respuesta inmune exagerada, en donde hay liberación de varios mediadores como interleucinas, factor de necrosis tumoral, quimiocinas entre otras (9).

### **FISIOPATOLOGÍA DE TORMENTA DE CITOCINAS**

Las vías respiratorias presentan una barrera física, destacando una capa de moco que defienden al organismo de los patógenos; no obstante, se suman dos mecanismos de defensa importantes: la inmunidad innata y la adquirida (10). Existen diferentes hipótesis que identifican el sitio para el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2 una de ellas son las cavidades nasosinusales, otra de las hipótesis para la infección de este virus, es la vía ocular; que mediante el drenaje de las lágrimas cargadas de virus llegan a la cavidad nasal, a través del conducto nasolagrimal (11).

La estructura del SARS-CoV-2 presenta una envoltura ARN monocatenario, se establece que los posibles animales hospederos son los murciélagos y los pangolines; cuyos coronavirus presentan una homología genética mayor del 90% con el SARS-CoV-2, que infecta a los humanos. El virus SARS-CoV-2 presenta en su estructura cuatro proteínas que se implican en la infectividad y la replicación, estas son: las proteínas de pico (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), la primera proteína S, sobresale en forma de corona, a su vez presenta dos subunidades de proteínas S1 y S2 y se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, se establece que es el punto de ingreso del virus al ser humano; la proteína M, es transmembrana en la patogenia viral, la proteína E juega un rol importante en la replicación e infección viral y por último la proteína N es la encargada de la replicación, transcripción y síntesis del ARN viral, todas muy importantes para entender el comportamiento del virus en el ser humano (3). La glicoproteína S1 se une a la enzima convertidora de angiotensina 2, este paso es fundamental para que el virus pueda ingresar al organismo mediante mecanismo de endocitosis (11), la enzima angiotensina convertidora humana ACE2, se encuentra en las células epiteliales tubulares renales, las células endoteliales, pulmones y tracto gastrointestinal (10). La respuesta inflamatoria produce una replicación viral del SARS-CoV-2, conduciendo a la destrucción celular y reclutamiento de macrófagos y monocitos, con ello, induce liberación de quimiocinas y citocinas (12). Existe otra proteína denominada serina 2 proteasa transmembrana (TMPRSS2) que se encuentra en el compartimento endosómico e interviene en el cebado y escisión de la glicoproteína S1, posteriormente permite la fusión de la envoltura viral con este compartimento(13). Estas dos proteínas, la enzima convertidora de angiotensina 2 y serina proteasa se expresan en el hígado, colon y esófago (13),

Las citocinas desempeñan un papel fundamental en la inmunología de la infección por el virus SARS-CoV-2 (14). Se deben reconocer dos tipos de inmunidad; la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa; en primer lugar, la inmunidad innata es la primera línea de defensa frente a los patógenos y está conformada por monocitos, macrófagos, células dendríticas y neutrófilos; los macrófagos se activan y causan lesión tisular que llevan posteriormente a insuficiencia orgánica; los neutrófilos producen trampas extracelulares y contribuyen a la formación de trombos, amplificando la tormenta de citocinas. El otro componente del sistema inmunológico es el adaptativo y está conformado por células B y T, estas últimas actúan en diferentes subtipos y presentan funciones diferentes, es así que las células Th1 reclutan macrófagos; células Th2 reclutan eosinófilos y basófilos; células Th 9 reclutan mastocitos y las células Th 17 reclutan neutrófilos, y las células B casi no están asociado a tormenta de citocinas, por lo que, el sistema inmunitario tiene la función de reconocer al agente

patógeno atacarlo y posteriormente el organismo regrese a la homeostasis (1). La respuesta inmunológica en las personas adultas mayores es similar a la de los recién nacidos, ya que existe una actividad antimicrobiana disminuida por parte de los neutrófilos y macrófagos (5).

Dentro de este marco, las citocinas son necesarias para organizar a las células efectoras que amplifican señales y producen respuesta inmunitaria, su papel es importante, pero en valores altos pueden producir daños colaterales a los diferentes órganos vitales. La tormenta de citocinas se produce por activación inadecuada con respuesta iniciada en ausencia de un patógeno, tal cual sucede en la enfermedad de Castleman, o activación excesiva de células efectoras en el caso de la tormenta de citocinas con terapia con células T. En las infecciones que no son controladas de forma oportuna, pueden desencadenar una activación inmunitaria prolongada, como en el caso de la linfocitosis hemafagocítica (HLH) primaria; o una carga alta de patógenos como en la sepsis (1). La evidencia demuestra que en pacientes con COVID-19, las citocinas liberadas, actúan a nivel de las células epiteliales respiratorias, a través de macrófagos y células dendríticas en la etapa temprana en la infección por SARS-CoV-2 (14). Visto de otra forma, esta tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19, es la que atañe la severidad del cuadro, que en ocasiones, puede producir la muerte de los pacientes (1), debido a las lesiones a nivel pulmonar donde se generan cambios patológicos, degenerativos e hiperplasia, que concuerdan con la respuesta inflamatoria a lo largo de la enfermedad (15).

En esta perspectiva las diferentes citocinas que se elevan en esta tormenta, por mencionar, se encuentran a la interleucina 6, factor de necrosis tumoral, interferón, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), macrófagos 1 alfa; siendo la interleucina 6 la más importante debido a que asocia a resultados fatales (1). Los interferones tipo I producen activación de las diferentes defensas intracelulares en células epiteliales cercanas, dando como resultado la diseminación viral. La IL6 recluta citocinas T citotóxicas y neutrófilos, en el interior del parénquima pulmonar los neutrófilos activados liberan leucotrienos que dañan al neumocito y al endotelio, dando como resultado la lesión pulmonar, lo cual se considera un control local de la infección. Así mismo, la interleucina 6 promueve la diferenciación del auxiliar folicular T y genera inmunidad a largo plazo, pero en las infecciones virales graves este daño tisular produce una insuficiencia respiratoria de tipo hipoxémica como consecuencia de una alteración a nivel de la ventilación-perfusión (16).

Por consiguiente, la hiperactividad inmune innata produce lesión pulmonar aguda, los macrófagos causan daño epitelial produciendo síndrome de distrés respiratorio agudo, estos macrófagos son activados por patrones moleculares asociados al daño como proteínas liberadoras en respuesta de la lesión tisular o contenido intracelular liberado de las células lesionadas que liberan sustancias citotóxicas, estos patrones moleculares asociados son producidos en la infección viral inicial y la lisis de neumocitos por COVID-19 (16).

### **IMPORTANCIA CLÍNICA DE LOS MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN**

La importancia clínica sobre los diferentes marcadores de inflamación en COVID-19 radica en reflejar la presencia y a la vez la intensidad de algún proceso inflamatorio, la medición de los mismos no es específica para ninguna enfermedad, como también, no se puede determinar si la inflamación es aguda o crónica, entre los marcadores de importancia encontramos a los leucocitos, interleucina 6 (IL6), proteína C reactiva (PCR), ferritina, procalcitonina y dímero D; existen muchos más, por

mencionar a los más importantes (6). Estos marcadores de la inflamación pueden predecir la evolución a un síndrome de distrés respiratorio agudo, y son útiles para el pronóstico de la infección (17).

Los valores de IL6, se pueden asociar a mala evolución de la enfermedad y relacionarse con la necesidad de ventilación mecánica y altas tasas de mortalidad (10), ya que, amplifica la respuesta inmune innata al reclutar mediadores inmunes adicionales (16). Además, la producción de interleucina 6, puede elevarse hasta tres veces su valor normal en pacientes que tienen COVID-19 grave, en comparación con aquellos pacientes que son asintomáticos (10). Por consiguiente, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa desencadenan la tormenta de citocinas (18). Existe la posibilidad de que una disminución de los valores de proteína C reactiva y dímero D, indican un efecto protector relacionado con el uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y el bloqueador de receptor de angiotensina en la infección de COVID-19, según recomienda el colegio Estadounidense de Cardiología (ACC) y la Asociación Estadounidense del Corazón (AHA); sin embargo, sugiere que se necesita más estudios de gran tamaño para confirmar esta teoría (19).

Por otro lado, un metaanálisis y revisión sistémica publicado en abril del año 2021 sobre los biomarcadores trombo inflamatorios en COVID-19, refiere que tanto el dímero D, fibrinógeno, PCR y ferritina se asocian a mayor gravedad y mortalidad de la infección por COVID-19 (20), apoyando a la teoría sobre la importancia de los marcadores de la inflamación en esta nueva patología.

## REACTANTES DE FASE AGUDA

Los diferentes reactantes de fase aguda se elevan cuando se acompañan de inflamación, a este proceso se denomina respuesta de fase aguda, término acuñado por el descubrimiento de la proteína C reactiva en el suero de los pacientes en la fase aguda de la neumonía neumocócica. Las proteínas de fase aguda pueden ser positivas o negativas según como se encuentren elevadas o disminuidas en un 25% durante estados inflamatorios (6).

### Leucocitos.

Las células innatas incluyen los neutrófilos, macrófagos y células NK; los neutrófilos generan trampas extracelulares, que intervienen en la formación de trombos y amplifican la generación de citocinas, los macrófagos se derivan de los monocitos y una de sus funciones es eliminar células senescentes por engullimiento como también la reparación e inmunorregulación de los tejidos y presentación de antígenos, estos macrófagos se activan y secretan grandes cantidades de citocinas y su desenlace final es producir lesión tisular que lleva a una disfunción orgánica, a fallo multiorgánico y posteriormente la muerte (1).

En un metaanálisis sobre el valor pronóstico de la leucocitosis y la linfopenia para la gravedad de la enfermedad por coronavirus, publicado agosto 2020, se describieron 1289 casos de COVID-19, de los cuales 592, se clasificaron como graves; además, se compararon los recuentos de leucocitos y linfocitos en pacientes con casos graves y críticos frente a casos leves de COVID-19; los pacientes con enfermedad grave presentaban niveles de linfocitos más bajos (diferencia de medias, DM - 0.36: IC del 95% -0.50 a -0.22 con una  $p < 0.00001$ ); y los recuentos de leucocitos más altos (DM agrupada 1.32; IC del 95% 0.62 a 2.02;  $p < 0.00001$ ), llegando a concluir que los niveles de leucocitos se relacionan con una mayor severidad de la infección por SARS-CoV-2 (21).

### **Interleucina 6 (IL 6).**

Es un mediador inflamatorio potente en la defensa inmunitaria y en enfermedades inmunomediadas, siendo una citocina proinflamatoria, media funciones pleiotrópicas como respuestas inmunológicas en la infección del huésped, enfermedad inflamatoria, hematopoyesis y oncogénesis, pudiendo presentar efectos antiinflamatorios. El receptor de IL6 presenta dos cadenas funcionales IL6 alfa y una cadena de 130 kD que se une al ligando de transductor de señales, señaliza mediante unión de complejos IL6Ra/gp 130 unidos a la membrana en células diana y pueden formar complejos solubles con IL6 Ra no unido a una membrana, regula la proliferación, diferenciación de las células T y la diferenciación terminal de las células B. Su expresión promueve el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y metaloproteinas. La IL6 y la IL 1 son importantes en la inflamación sistémica, local y síntomas como la fiebre, fatiga y anorexia. Existen inhibidores farmacológicos de IL6 como tocilizumab, sarilumab, siendo anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de IL6R. En recientes estudios se ha determinado que IL6 es aproximadamente 100 veces más elevada en aquellos pacientes que desarrollan la tormenta de citocinas, 27 veces más elevada en pacientes que presentan sepsis y 12 veces más elevada en aquellos que desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo, pero que no tengan COVID-19 (10).

Dentro de este marco, un metaanálisis publicado en 2020, con 56 estudios que incluían 8719 pacientes confirmados con COVID-19, encontró que los pacientes con enfermedad grave tuvieron niveles significativamente más altos de los marcadores de la inflamación con una diferencia media ponderada (DMP 1.15, IC del 95% 0.78-1.52); además, ocho estudios compararon 543 pacientes con COVID-19, que murieron en el seguimiento, con 1713 que permanecieron vivos en el mismo tiempo, encontraron que al ingreso los pacientes que murieron tenían niveles significativamente más altos de recuentos celulares de glóbulos blancos con diferencia media ponderada de (DMP 4.11, IC 95% 3.25-4.97); así mismo, en este estudio reportó IL 6 con una diferencia media ponderada de (DMP 59.88 IC del 95% 19.46–100.30); por lo que, un monitoreo y una intervención oportuna de estos marcadores de la inflamación son importantes para detectar la progresión de COVID-19. Este estudio correlaciona positivamente con la gravedad de COVID-19 con niveles incrementados de IL6; asimismo, demuestra una asociación positiva con un mayor riesgo de mortalidad (12).

En un metaanálisis y revisión sistémica de artículos publicados sobre predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, publicado en el año 2020, donde se incluyó 14 estudios documentados con 5659 pacientes, con el objetivo de buscar asociación entre mortalidad, comorbilidades y anomalías de laboratorio, determinó que los marcadores de la inflamación como interleucina 6 (S6B, +4.6 ng/ml, IC de 95% 3.6-5.6;  $p < 0.00001$ ) fueron mayores en aquellos pacientes que fallecieron (22), determinando asociación entre la elevación de los marcadores de la inflamación y la mortalidad en COVID-19.

Dicho en este sentido, aquellos tratamientos que inhiben a la interleucina 6 debido a la respuesta alterada del huésped en pacientes con COVID-19 (23) ayudaría con disminución de elevadas tasas de mortalidad por esta patología; así mismo, otro estudio demuestra que los aumentos de las citocinas como interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa tiene una impresión importante en la memoria de trabajo y la atención, el daño de las funciones cognitivas influye directamente en el delirio, sugiriendo que estas citocinas cumplen un papel clave en el desarrollo de los deterioros cognitivos que pueden acontecer en COVID-19 (24).

### **Proteína C Reactiva.**

La gravedad de la infección por COVID-19 ha sido determinada por factores diferentes a los clínicos, entre ellos, se encuentra la proteína C reactiva, mismo que ha sido denominado como marcador sustituto de inflamación e infección (conjuntamente con la ferritina, velocidad de eritrosedimentación globular) cuyo origen en común es la interleucina 6, molécula con gran importancia en el proceso inflamatorio desencadenado por este coronavirus (25).

La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda producida a nivel hepático estimulada por la IL6, se caracteriza por ser inespecífica, y es considerado un marcador biológico de infección, inflamación y daños de los tejidos (27).

Se han reportado varios estudios en los que se determina que niveles altos de PCR, pueden ser predictores de mayor gravedad de la enfermedad, siendo los mismos factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (27).

Los niveles incrementados de PCR se relacionan también con una mayor extensión de las lesiones pulmonares, visualizadas en imágenes de tomografía computarizada torácica, como lo documentó Wang, en un estudio en pacientes que acudieron a la unidad de fiebre de un hospital chino. Comparó los niveles iniciales de PCR y las lesiones tomográficas pulmonares producidas por el SARS-CoV-2, evidenciando una asociación directa entre niveles más elevados de PCR con lesiones de mayor tamaño, y por consiguiente, pacientes con mayor gravedad (28). Hallazgo similar reportaron Tan y colaboradores, con incrementos significativos en fases iniciales de pacientes con COVID-19 grave, incluso mostrando elevación del mismo antes de que aparecieran lesiones pulmonares significativas; además, sugieren que existe una relación directa entre la severidad de las lesiones tomográficas y los niveles altos de PCR, considerándose como un predictor temprano de deterioro y progresión pulmonar (30).

En un estudio realizado por Liu y colaboradores, en la ciudad china de Shenzhen, en el 2020, concuerdan también que valores altos de PCR se relacionan directamente con mayor severidad de la inflamación y está relacionado en mayor medida a gravedad, mayor distrés respiratorio, mayor mortalidad y necesidad de cuidado en unidades de cuidados intensivos. Determinaron un valor de corte óptimo, tomando una relación entre los pacientes con enfermedad leve y enfermedad severa; lo establecieron en 4,18 mg/dL, con una sensibilidad cercana al 89% y una especificidad de 72,7% (27).

### **Ferritina.**

La ferritina es una proteína encargada del almacenamiento de hierro, se produce en el hígado, específicamente en los hepatocitos, células de Kupffer y macrófagos, como respuesta a estímulos iniciados por citoquinas inflamatorias como la IL6, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL12 e interferón  $\gamma$ , debido a una tormenta de citoquinas, en el contexto de procesos inflamatorios o infecciosos, y entre ellos el COVID-19 (31).

Al ser un marcador inflamatorio, en el contexto de la infección por el SARS-CoV-2, indica que niveles incrementados de este reactante de fase aguda se relaciona directamente con etapas de mayor inflamación, clínicamente expresada con mayor severidad del cuadro. Un metaanálisis realizado por

Henry y cols, en 2020, determinó que los niveles séricos de ferritina están relacionados directamente con la gravedad de la infección; hallaron que los niveles son considerablemente mayores en los grupos de individuos no supervivientes en comparación con los supervivientes; además, la forma severa siempre se presenta con niveles altos de ferritina (31).

Cheng y colaboradores, en China, durante el 2020, realizaron una revisión sistémica acerca de la ferritina y su relación con la evolución del COVID-19, determinaron que la ferritina siempre estuvo asociada a un peor pronóstico de la infección, y puede ser usado para indicar una progresión de la gravedad clínica de los enfermos (31). En los pacientes hospitalizados, agrupados según la severidad del cuadro, los niveles de ferritina son significativamente más altos que en pacientes con formas leves de la enfermedad, haciendo de este un valor pronóstico para determinar progresión a SDRA, mortalidad y necesidad de terapia intensiva, lo que sugiere que la ferritina es un potencial factor de mal pronóstico en pacientes con COVID-19 (33).

La ferritina también es un marcador útil para una temprana identificación de la mala evolución clínica, y ayuda para determinar cuál es el riesgo de deterioro que conduce a necesidad de tratamientos más agresivos e ingreso a unidades de terapia intensiva para ventilación mecánica (33). En un estudio realizado en Italia, en 239 pacientes ingresados para manejo hospitalario por infección por SARS-CoV-2, se determinó como corte de severidad un nivel de ferritina de 336,2 ng/ml, evidenciándose que niveles por encima de éste, eran predictores de mal pronóstico de la enfermedad y un marcador temprano para evaluar evolución clínica; mientras que, un incremento en niveles de ferritina superiores a 100 ng/ml por encima del nivel basal, se asocia a una mala evolución (33). Ayanian y colaboradores, establecieron la severidad de la infección por SARS-CoV-2 con niveles séricos de ferritina iguales o superiores a 450 ng/ml, y se asoció significativamente al ingreso a terapia intensiva con un OR de 6,8 (IC 95% 3,4-13,7), ventilación mecánica con OR de 4.0 (IC 95%: 1.8-8.8) y muerte, con un OR de 5.1 (IC 95%: 2.6-10.0) (34).

Los niveles altos de ferritina se relacionan directamente con lesión hepática aguda inducida por el COVID-19; así lo demostraron Philips y colaboradores en su estudio, en el que encontraron una relación estadísticamente significativa (valor  $p < 0,001$ , OR 2,40) misma condición que se asocia con una mayor mortalidad (35).

### **Procalcitonina.**

La procalcitonina (PCT) es una glucoproteína sin ningún tipo de actividad hormonal, precursor de la calcitonina, que es sintetizada en las células C parafoliculares de la glándula tiroides, pero que, puede ser sintetizada además en diversos sitios extratiroides ante una infección bacteriana, que induzca liberación de IL6 y factor de necrosis tumoral alfa (27) (36).

Desde su aparición como marcador infeccioso, la procalcitonina ha sido usada para la diferenciación entre procesos de etiología viral y bacteriana, sin embargo, en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, varios han sido los estudios que la toman como marcador pronóstico, como referencia para tratamiento, e incluso como medida indirecta de respuesta al tratamiento, ya que niveles más altos de PCT en pacientes con COVID-19 severo, pueden tener coinfecciones bacterianas que agraven el cuadro (27). Los niveles de procalcitonina y su significancia clínica son variables; sin embargo, la

mayoría de estudios coinciden en un valor corte de 0,5 ng/ml, con un valor óptimo de 0,07 ng/ml (27).

La medición de los niveles de procalcitonina pueden predecir la progresión a enfermedad grave por SARS-CoV-2; así lo indican Lippi y Plebani, en su metanálisis, en el que se demuestra que el incremento en los niveles de PCT se asocia a un riesgo 4,7 veces mayor de infección grave (OR 4,71, IC95% 2,74-8,29) (37).

Los niveles de PCT incrementados son consecuencia de coinfecciones bacterianas, ya que, fisiopatológicamente se ha demostrado que la secreción extratiroidea de esta se ve drásticamente estimulada en el contexto de una infección bacteriana, es por esto que durante muchos años se ha postulado que se puede diferenciar entre una infección bacteriana de una viral gracias a este biomarcador. La secreción de procalcitonina se ve inhibida por el interferón  $\gamma$  y macrófagos, mismos que aumentan en las infecciones virales e inhiben el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , esto explica el hecho de que pacientes con COVID-19 no complicado, no elevan este marcador (36) (37) (38).

La medición de PCT se relaciona directamente con la severidad del COVID-19, así lo demostraron Cecconi y colaboradores, en su estudio realizado en la región italiana de Lombardía, en el 2020, pues el incremento de PCT, aumenta significativamente la gravedad de la enfermedad, su mortalidad y necesidad de cuidados intensivos; el riesgo fue 2,86 veces mayor en pacientes con PCT alta en comparación con los pacientes con este biomarcador normal (IC95%:1,74-4,69;p<0,001) (33). En este mismo estudio se determinó también, que un incremento de los niveles de PCT, mayor a 1 ng/ml, se asocia a mayor mortalidad (OR 1,11, IC95% 1,02-1,21;p<0,05) (33).

Estudios realizados en población china, revelan la validez de la PCT no solo como un marcador de gravedad, sino también como un parámetro de respuesta al tratamiento, esto ha sido demostrado por Hu y colaboradores, en la ciudad china de Wuhan, durante el 2020, en su estudio realizado en 95 participantes con infección por SARS-CoV-2, cuya enfermedad fue agrupada según la severidad de los síntomas como moderada, severa y crítica; evidenciaron un progresivo incremento en los niveles de procalcitonina en directa relación con la severidad (medias de 0,05 en el grupo moderado, 0,26 en el grupo severo y 0,44 en el grupo crítico). Se midieron los niveles posteriormente, y se evidenció que los mismos disminuían al existir una adecuada progresión clínica, volviendo a valores negativos en pacientes que presentaron una recuperación completa y recibieron el alta hospitalaria (36).

### **Fibrinógeno.**

Es una glicoproteína de aproximadamente 340kD, en su estructura presenta dos partes conectadas mediante tres enlaces disulfuros, en cada parte de la proteína contiene tres cadenas polipeptídicas denominadas alfa, beta y gamma, que se codifica por tres genes distintos en el cromosoma 4 (39). Esta glicoproteína circula en el plasma en concentraciones de 200-400 mg/dL, una de sus funciones es aportar estructura principal del coágulo, presenta una vida media de tres a cinco días, encontrándose en el plasma, pero no en el suero (40). Otra de sus funciones es actuar en el proceso mediado por GPIIb/IIIa de las plaquetas almacenándose en los gránulos alfa favoreciendo en la agregación plaquetaria. Este marcador de la inflamación es importante debido a que aumenta al elevarse la interleucina 6 en el proceso de transcripción ARNm de fibrinógeno, pero la interleucina 1 y el factor necrosis tumoral disminuyen su síntesis.

### Dimero D.

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina, presente en la sangre luego de la fibrinólisis de los coágulos y de utilidad para determinar estados trombóticos (41). En el contexto del COVID-19, ha demostrado utilidad en la forma grave de la enfermedad, complicaciones vasculares pulmonares y mayor riesgo de tromboembolismo, lo que atañe mayor morbimortalidad asociada en el contexto de un estado protrombótico (31).

Un metaanálisis realizado por Paliogiannis y colaboradores, en 2020, demostró que las concentraciones del dímero D en pacientes con enfermedad severa, fueron mucho más altas que en la forma de enfermedad leve, siendo un importante predictor de necesidad de manejo por terapia intensiva y mayor mortalidad por complicaciones trombóticas asociadas. La diferencia de medias estandarizadas en los dos grupos, demuestran que la diferencia de los valores analizados fue estadísticamente significativa (DM 0.91 mg/L IC del 95%, 0,75 a 1,07 mg / L, p <0,0001); considerando estos valores como cortes para la predicción de severidad (41).

En la práctica clínica, son diferentes los valores normales de este dímero D, para establecerse como predictor de severidad, sin embargo, los mismos dependen de los métodos utilizados, pero, queda claro que su incremento es el que determina gravedad.

**Tabla 1. Síntesis de los marcadores de inflamación en COVID-19**

MARCADORES INFLAMATORIOS COVID 19	DEFINICIÓN	FISIOPATOLOGÍA	VALORES REFERENCIALES	SIGNIFICANCIA	REFERENCIA
<b>LEUCOCITOS</b>	Células cuyo origen está en la médula ósea o tejidos linfáticos, de diferentes estirpes, que son ejecutoras de la respuesta inmunológica.	Leucocitosis, tormenta de citosinas, estimulación directa de las colonias de neutrófilos, IL6. Leucopenia, infección leucocitaria y linfocitaria directa, destrucción de tejidos linfáticos, inhibición de linfocitos por acidosis láctica.	4.5 – 11.0 x10 <sup>9</sup> /L.	Leucocitosis, respuesta a proceso inflamatorio, con datos clínicos podrían sugerir sobreinfecciones bacterianas. Leucopenia, respuesta tardía a proceso inflamatorio, se puede considerar marcador de mala evolución y predictor de severidad por destrucción directa de estas células.	(21)
<b>INTERLEUCINA 6</b>	Citocina pro inflamatoria, mediadora de funciones inmunológicas potentes, funciones pleiotrópicas, regulación en la diferenciación de linfocitos T y B,	Receptor de IL6, presenta dos cadenas, unidas a ligando de transductor de señales, regula proliferación y diferenciación de células T y B, promueve el factor de crecimiento vascular (VEGF) y metaloproteínas. Intervienen en	0.49-3.95 pg/mL	Mayor inflamación, asociada a peor pronóstico de la infección.	(10) (11) (12) (23) (24) (25)

	interviene en la formación de otros marcadores inflamatorios.	inflamación sistémica y manifestaciones clínicas derivadas.			
<b>PROTEINA REACTIVA</b>	Reactante de fase aguda producida por los hepatocitos, presenta un carácter inespecífico.	Procesos inflamatorios, destrucción tisular, infecciones, estimulan producción de IL6, posterior estimulación de cascada inflamatoria que estimula la producción de PCR en el hígado.	4,18 mg/dL.	Relación de valores incrementados relacionados con mayor cantidad de lesiones pulmonares, marcador temprano de deterioro y progresión pulmonar. Predictor de mal pronóstico	(27) (28) (29) (30)
<b>FERRITINA</b>	Proteína encargada de almacenamiento de hierro, producida en hepatocitos, considerado reactante de fase aguda.	Procesos inflamatorios estimulan la liberación de mediadores como IL6, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL12 e interferón $\gamma$ , estimulan hepatocitos, células de Kupffer y macrófagos, inducen mayor formación y liberación de ferritina, marcador de carácter inespecífico.	336 ng/ml ó incrementos superiores a 100 ng/ml con respecto a basal.	Predictor de mala evolución clínica, valores persistentemente altos se asocian con mayor necesidad de terapia intensiva, ventilación mecánica, mayor mortalidad.	(31) (32) (33) (34) (35) (36)
<b>PROCALCITONINA</b>	Glucoproteína sin actividad hormonal, precursora de la calcitonina, producida en las células parafoliculares tiroideas.	Procesos inflamatorios o infecciosos en los que exista producción de IL6 y TNF, estimulan la producción de procalcitonina en tejidos extratiroideos. Marcador que puede ser útil para diferenciar infecciones virales de bacterianas ya en que en infecciones virales existe producción mayor de IFN que la inhibe.	0,25-0,5 ng/ml. Valor óptimo: 0,07 ng/ml	Útil para diferenciación entre infecciones bacterianas y virales, predictor de severidad y mal pronóstico, niveles incrementados se asocian con mayor gravedad de la infección, correlación clínica para determinar sobreinfección bacteriana.	(34) (35) (36) (37) (38) (39)
<b>FIBRINOGENO</b>	Proteína soluble en plasma precursor de fibrina.	La trombina transforma el fibrinógeno a fibrina. Al inicio de la polimerización se da cuando la trombina ataca residuos de arginoglicina de la cadena A $\alpha$ y de la cadena B $\beta$ , retirando los fibrinopéptidos A y B de la región E, convirtiendo en fibrinógeno.	200-400 mg/dl.	Aumenta al elevarse la interleucina 6 en el proceso de transcripción ARNm de fibrinógeno. La interleucina 1 y el factor necrosis tumoral disminuyen su síntesis.	(40)
<b>DÍMERO D</b>	Principal producto de la degradación de fibrina.	El fibrinógeno presenta diferentes dominios un dominio E y dos dominios D, que actúan	<500 ng/dl.	Concentraciones elevadas de dímero D en el plasma indican coagulación	(41)

		en la cascada de coagulación mediante enzimas la primera denominada trombina, que crea una malla de protofibrillas de fibrina, el Factor XIII que actúa en la malla de fibrina encargada de unir los dominios de protofibrillas D, su función es el armazón para la formación de coágulos. Por otra parte la plasmina, produce productos de degradación de fibrina (FDP).		intravascular y fibrinólisis reciente.	
--	--	---	--	--	--

Fuente: Los autores

## CONCLUSIONES

En la presente revisión bibliográfica se concluye que es importante determinar los diferentes tipos de marcadores de la inflamación para determinar si una persona puede predecir la gravedad de la enfermedad en pacientes que presentan COVID-19, para considerar su ingreso a hospitalización o a su vez necesidad de unidad de cuidados intensivos, teniendo en cuenta que en esta patología toma un papel crucial la tormenta de citocinas, la interleucina 6 ha sido una de los marcadores de la inflamación a tener en cuenta debido a que es la que desarrolla la inflamación.

### Contribución del autor (s)

Jessica López (LJ), Pablo Ordoñez (OP), Lorena Encalada (EL), LJ, OP, EL: revisión bibliográfica y escritura del manuscrito.

### Información del autor (s)

Jessica López, Médico Residente de Segundo Grado de la Especialidad de Medicina Interna. Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

Pablo Ordoñez, Médico Residente de Segundo Grado de la Especialidad de Medicina Interna. Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

Lorena Encalada, Médico Internista. Docente Universidad de Cuenca-Ecuador. Magister en Investigación de la Salud.

### Disponibilidad de datos

Los datos fueron recolectados de revistas y bibliotecas virtuales y está a disposición.

### Declaración de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### Financiamiento

La presente revisión fue financiada por los autores

### Autorización de publicación

El autor autoriza su publicación en la revista Ateneo. El autor envía firmado un formulario que será entregado al Editor.

### Consentimiento informado

Al tratarse de una Revisión Bibliográfica no se requiere del consentimiento informado

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 3 de diciembre de 2020;383(23):2255-73.
2. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis*. septiembre de 2020;79(9):1143-51.
3. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 10 de marzo de 2021;372:n436.
4. Rao V, Thakur S, Rao J, Arakeri G, Brennan PA, Jadhav S, et al. Mesenchymal stem cells-bridge catalyst between innate and adaptive immunity in COVID 19. *Med Hypotheses*. octubre de 2020;143:109845.
5. Rao VUS, Arakeri G, Subash A, Rao J, Jadhav S, Suhail Sayeed M, et al. COVID-19: Loss of bridging between innate and adaptive immunity? *Med Hypotheses*. noviembre de 2020;144:109861.
6. Acute phase reactants - UpToDate [Internet]. [citado 3 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?search=reactantes%20de%20fase%20aguda&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?search=reactantes%20de%20fase%20aguda&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
7. Blot M, Bour J-B, Quenot JP, Bourredjem A, Nguyen M, Guy J, et al. The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome. *J Transl Med*. 3 de diciembre de 2020;18(1):457.
8. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 de abril de 2019;25(4):625-38.
9. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a «Cytokine Storm» Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 1 de septiembre de 2020;180(9):1152-4.
10. Guihot A, Litvinova E, Autran B, Debré P, Vieillard V. Cell-Mediated Immune Responses to COVID-19 Infection. *Front Immunol*. 2020;11:1662.
11. Gengler I, Wang JC, Speth MM, Sedaghat AR. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. junio de 2020;5(3):354-9.

12. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 20 de noviembre de 2020;99(47):e23315.
13. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. julio de 2020;18(8):1663-72.
14. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 1 de junio de 2020;80(6):607-13.
15. Mulchandani R, Lyngdoh T, Kakkar AK. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 1 de enero de 2021;51(1):e13429.
16. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* [Internet]. 30 de abril de 2020 [citado 3 de abril de 2021];217(e20200678). Disponible en: <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>
17. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 22 de junio de 2020;1-11.
18. Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U. Circulating Levels of Interleukin-6 and Interleukin-10, But Not Tumor Necrosis Factor-Alpha, as Potential Biomarkers of Severity and Mortality for COVID-19: Systematic Review with Meta-analysis. *J Clin Immunol*. enero de 2021;41(1):11-22.
19. Hassib M, Hamilton S, Elkhoully A, Li Y, Kaplan AC. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and COVID-19: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cureus*. 4 de febrero de 2021;13(2):e13124.
20. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, et al. Thrombo-inflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 8 de febrero de 2021;
21. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg Infect Dis*. agosto de 2020;26(8):1839-41.
22. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. octubre de 2020;92(10):1875-83.
23. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. noviembre de 2020;30(6):1-9.
24. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2020;11:621773.
25. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 5 de junio de 2020;1-11.
26. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. junio de 2020;127:104370.

27. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* octubre de 2020;509:135-8.
28. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* junio de 2020;50(4):332-4.
29. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* [Internet]. 25 de abril de 2020 [citado 4 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262341/>
30. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 19 de octubre de 2020 [citado 4 de abril de 2021];34(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7595919/>
31. Henry BM, Oliveira MHS de, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 1 de julio de 2020;58(7):1021-8.
32. Sun L, Shen L, Fan J, Gu F, Hu M, An Y, et al. Clinical Features of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from a Designated Hospital in Beijing, China. *J Med Virol* [Internet]. 5 de mayo de 2020 [citado 4 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267635/>
33. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, Aghemo A, Greco M, Ciccarelli M, et al. Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for Covid-19 Infection in Lombardy, Italy. *J Clin Med* [Internet]. 20 de mayo de 2020 [citado 4 de abril de 2021];9(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290833/>
34. Ayanian S, Reyes J, Lynn L, Teufel K. The association between biomarkers and clinical outcomes in novel coronavirus pneumonia in a US cohort. *Biomark Med* [Internet]. [citado 4 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7493720/>
35. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort. *Hepatol Baltim Md* [Internet]. 30 de mayo de 2020 [citado 4 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300739/>
36. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents.* agosto de 2020;56(2):106051.
37. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* junio de 2020;505:190-1.
38. Han J, Gatheral T, Williams C. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clin Med.* mayo de 2020;20(3):e47.
39. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood.* 26 de febrero de 2015;125(9):1387-93.

40. Collen D, Tytgat GN, Claeys H, Piessens R. Metabolism and distribution of fibrinogen. I. Fibrinogen turnover in physiological conditions in humans. Br J Haematol. junio de 1972;22(6):681-700.
41. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu A. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Public Health. 4 de agosto de 2020;8:432.