



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

**Marcadores bioquímicos como predictores de severidad en
pacientes con Covid-19. Una revisión sistemática.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
Médico Cirujano

AUTOR:

Collazos León, Iván Alissandri (ORCID: 0000-0003-2158-7472)

ASESOR:

Dr. Meregildo Rodríguez, Edinson Dante (ORCID: 0000-0003-1814-5593)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades Infecciosas y Transmisibles

TRUJILLO - PERÚ

2022

Dedicatoria

Dedico este proyecto de tesis a Dios y mi familia. A Dios por otorgarme el regalo de la vida y cuidarme en cada paso que doy. A mi familia y a mi padre Marcial Collazos Collazos, por darme su aliento y apoyo incondicional durante toda mi vida. Esto ha sido posible gracias a Uds.

Agradecimiento

Un agradecimiento infinito a todos mis docentes universitarios, personas de gran sabiduría quienes se esforzaron para ayudarme a llegar al lugar donde me encuentro.

También quiero agradecer a mi universidad y los amigos que en ella conocí, ya que junto a ellos he prosperado y he logrado importantes objetivos, como culminar el desarrollo de mi tesis con éxito.

Índice de contenidos

Carátula	i
Dedicatoria	ii
Índice de contenidos	iv
Índice de tablas	v
Índice de figuras	vi
Resumen	vii
Abstract	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
III. METODOLOGÍA	15
IV. RESULTADOS	19
V. DISCUSIÓN	36
VI. CONCLUSIONES	39
VII. RECOMENDACIONES	41
REFERENCIAS	42
ANEXOS	57

Índice de tablas

Tabla 1: Términos de búsqueda utilizados	17
Tabla 2: Estudios considerados en el análisis	20
Tabla 3: Características del estudio	23
Tabla 4: Niveles de ferritina	29
Tabla 5: Niveles de procalcitonina	30
Tabla 6: Niveles de interleucina-6	32
Tabla 7: Niveles de dimero-D	34

Índice de figuras

Figura 1: Selección de artículos a partir de Scopus, PubMed y ScienceDirect, considerando la Declaración PRISMA 2020.	18
--	----

Resumen

El coronavirus desde hace dos años se ha convertido en una amenaza real para la salud y la vida de los pacientes contagiados. Si bien es cierto, no todos los contagios requieren respiración mecánica y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, la atención médica ha buscado indicadores con un apreciable valor predictivo de la gravedad de la infección. Ese fue el problema de investigación abordado en la presente revisión sistemática, por lo que se hizo búsquedas avanzadas en bases de datos de acceso abierto (PubMed) y de acceso previa suscripción (Scopus, ScienceDirect). Se encontró que, con un IC= 95%, el dímero-D (OR=5.9, Palacios, 2021; OR=1.97; Gonçalves et al., 2021), ferritina (OR=10.497, Deng et al., 2021; OR=10.5, Lino et al., 2021; OR=0.36; Alroomi et al., 2021), procalcitonina (OR=3.7, Heer et al., 2021; OR=1.53, Vanhomwegen et al., 2021) e interleucina-6 (OR= 59.6, Phan et al., 2021). Por tanto, se concluyó que los marcadores bioquímicos han demostrado ser predictores confiables de la severidad de la infección por COVID-19 en pacientes hospitalizados. Para ser más específicos, se trata de procalcitonina, dímero-D, ferritina e interleucina-6, por lo que se concluye que los hallazgos son relevantes para el pronóstico de los pacientes y presentan mayor significancia para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por coronavirus.

Palabras clave: Biomarcadores, Infecciones por Coronavirus, Metabolismo, Pandemias (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

The coronavirus for two years has become a real threat to the health and life of infected patients. Although it is true that not all infections require mechanical respiration and admission to the Intensive Care Unit, medical care has sought indicators with an appreciable predictive value of the severity of the infection. This was the research problem addressed in this systematic review, which is why advanced searches were carried out in open access databases (PubMed) and subscription access databases (Scopus, ScienceDirect). It was found that, with a CI= 95%, the D-dimer (OR=5.9, Palacios, 2021; OR=1.97; Gonçalves et al., 2021), ferritin (OR=10.497, Deng et al., 2021; OR =10.5, Lino et al., 2021; OR=0.36; Alroomi et al., 2021), procalcitonin (OR=3.7, Heer et al., 2021; OR=1.53, Vanhomwegen et al., 2021) and interleukin-6 (OR= 59.6, Phan et al., 2021). Therefore, it was concluded that biochemical markers have been shown to be reliable predictors of the severity of COVID-19 infection in hospitalized patients. To be more specific, these are procalcitonin, D-dimer, ferritin and interleukin-6, so it is concluded that the findings are relevant for the prognosis of patients and have greater significance to assess the risk of mortality in patients hospitalized for coronavirus.

Keywords: Biomarkers, Coronavirus Infections, Metabolism, Pandemics (source: DeCS BIREME)

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, una parte considerable de la población mundial se ha visto afectada por la COVID-19, catalogándose como una pandemia de salud pública y siendo la quinta pandemia desde 1918. Este virus se denominó oficialmente como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y tuvo como característica principal la rapidez de su contagio, ya que la población presentó síntomas y complicaciones de carácter clínico, que en primera etapa era tos seca, disnea y fiebre y, dependiendo de la persona, resultaba en un manejo especializado en UCI. Debido a la propagación, el virus mutó en variantes que han afectado de forma continua a personas vulnerables y no vulnerables, por ello las investigaciones concuerdan en afirmar que el COVID continuará en el futuro (1,2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de SARS-CoV-2 como una emergencia de salud pública de importancia internacional, ya que veinte países de todo el mundo informaron casos confirmados de COVID-19, después del primer reporte en Wuhan, China. La propagación del virus fue más agresiva que la de muchos otros patógenos virales conocidos. En unos pocos meses, el SARS-CoV-2 estaba circulando por el mundo, lo que resultó en 118,000 casos y más de 4000 muertes para el 11 de marzo de 2020, cuando se le declaró como una pandemia. Según un informe emitido por dicha entidad, el número total de casos confirmados fue de aproximadamente 45 millones, con más de 1,2 millones de muertes en todo el mundo, solo en Estados Unidos de América contribuyeron con una cuarta parte de estos casos confirmados y muertes en ese momento. Desde el comienzo de esta pandemia, la mayoría de los países adoptaron medidas drásticas para salvar vidas y contener la propagación del virus, incluido el cierre de ciudades, el cierre de muchos comercios, escuelas y el distanciamiento físico (3,4).

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) señaló que el primer caso registrado en América Latina fue en Brasil el 25 de febrero y desde esa fecha la pandemia representó grandes retos sociales y económicos que afectaron los sistemas de salud. Las características de la enfermedad, fueron variadas con enormes manifestaciones clínicas según cada paciente. Se sospecha que algunos de ellos fueron paucisintomáticos, o incluso completamente asintomáticos. Por otro

lado, algunos pacientes el SARS-CoV-2 desencadenaron una gran respuesta inflamatoria, provocando una enfermedad grave (5,6).

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo es una de las complicaciones más graves que se detectó, por su predisposición para el aparato respiratorio, requiriendo en ocasiones ingreso en UCI o ventilación mecánica y con una elevada tasa de mortalidad. En estos pacientes graves se describen niveles elevados de algunos biomarcadores como interleucina (IL) -2, -6, -7, TNF α , IFN γ , proteína C reactiva, ferritina, dímero D, procalcitonina, troponina. En esta etapa es frecuente la necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UCI, por hipoxemia, insuficiencia respiratoria o incluso shock secundario a vasoplejía. (7,8)

En el Perú, la pandemia de la COVID-19 se propagó en todas las regiones. Según los reportes del Ministerio de Salud, hasta abril de 2021, se registraron más un millón ochocientos mil casos y más de sesenta mil fallecidos, desde que se reportó el primer caso en marzo del 2020. De los enfermos y fallecidos se detectó diferentes manifestaciones, los de síntomas leves presentaron fiebre durante los dos primeros días, y los casos graves presentaron admisión hospitalaria, neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda. La tos estuvo presente en el 82 % de enfermos y la disnea en el 39,8%. Además, se detectó que los pacientes graves tenían un nivel de linfocitos más bajo de lo normal y los megacariocitos aumentaron cuando la producción de trombopoyetina se elevó en respuesta a citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-6 (9,10).

La problemática de la severidad en los resultados clínicos en pacientes con COVID-19 es multivariada; por ello, el presente estudio pretende dar respuesta al problema identificado, y su ejecución tuvo la finalidad de ampliar el conocimiento e identificar el valor predictivo que tienen los marcadores bioquímicos, lo cual sirve para la toma de decisiones o corregir algunas de ellas. Es de gran importancia establecer los predictores de severidad de la COVID-19, debido a que en nuestro medio y realidad no está claramente establecido y el personal médico tiene limitaciones respecto a ello.

La realización de esta investigación se justificó porque se adquirió nuevos datos con información respecto a los marcadores bioquímicos predictores de severidad de la enfermedad de la COVID-19 que ocasiona alta tasa de mortalidad en la población de Perú, lo cual se pone al servicio de la comunidad médica para

que lo valoren y tomen en cuenta al momento de abordar un caso. Este estudio tiene validez y fiabilidad porque siguió estrictamente el método científico, utilizando hechos reales reportados en diferentes revistas.

El propósito de este estudio fue valorar la importancia que tiene conocer el valor predictivo de mortalidad de los marcadores bioquímicos. Son diversos los marcadores, entre ellos están la prueba de ferritina sérica (FT), creatinina sérica, procalcitonina (PCT), dímero D (DD), Interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), aspartato amino transferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), troponina-I, lactato deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina (FA).

Por ello, se planteó como objetivo general determinar si los marcadores bioquímicos son predictores de severidad en pacientes con COVID-19, mediante una revisión sistemática; y se tuvo como objetivos específicos identificar si la Procalcitonina es un indicador de severidad en pacientes con COVID-19; identificar si el Dímero-D es un indicador de severidad en pacientes con COVID-19; identificar si la Ferritina es un indicador de severidad en pacientes con COVID-19; e identificar si la Interleucina-6 es un indicador de severidad en pacientes con COVID-19.

II. MARCO TEÓRICO

Existen estudios que evaluaron el valor pronóstico de diversos parámetros bioquímicos en pacientes con COVID-19, sin embargo, existen muy escasas publicaciones de investigaciones realizadas en nuestra comunidad y con características de nuestra realidad. A nivel nacional, Palacios, 2021, en Perú realizó una investigación con el objetivo de identificar los biomarcadores y radiografías predictores de severidad de COVID-19. Fue una investigación cuantitativa, de tipo experimental y diseño correlacional. La muestra estuvo conformada por 180 pacientes y se realizó el recojo de información de historias clínicas. Los resultados mostraron que la muestra presentó leucocitosis (OR=8.6; IC 95%: 4.0 – 18.3), linfopenia (OR=47.4; IC 95%: 19.2-117.2), Dímero D positivo (OR=5.9; IC 95%: 3.0-11.4), PCR cuantitativo positivo (OR=2.2; IC 95%: 1.8-2.6) y radiografía leve, moderada o severa de los pulmones (OR=4.6; IC 95%: 3.3-6.5) desarrollaron COVID-19 severo. Los autores concluyeron que la mayor parte de los pacientes que presentaron evidencias radiográficas y biomarcadores positivos desarrollaron COVID-19 severo (11).

López et al., 2021, realizaron una investigación en Lima con el objetivo de determinar si la hipoalbuminemia era predictor de mortalidad de sepsis por COVID-19. Fue una investigación retrospectiva que consideró como muestra a 208 pacientes a quienes se les revisó sus historias clínicas. Los resultados mostraron que los enfermos con hipoalbuminemia tuvieron 3 veces más riesgo de fallecer (OR=3,97 IC al 95% de 1,24-12,74), la hipertensión arterial es la enfermedad asociada más frecuente y la especificidad y sensibilidad más alta de la prueba fue cuando el punto de corte de la hipoalbuminemia estuvo en 1,38 g/dL. Los autores concluyeron que existe asociación significativa entre la mortalidad e hipoalbuminemia ($p=0,014$) (12).

Robles, 2020, en Lima, realizó una investigación con el objetivo de explicar cómo se relaciona la severidad de la COVID-19 con la linfopenia. Fue una investigación cuantitativa de tipo retrospectivo. Los resultados evidenciaron que los mecanismos principales por los cuales el virus alcanza a reducir el conteo linfocitario y su funcionalidad fueron la apoptosis, agotamiento funcional inducido por la tormenta de citoquinas y el ácido láctico. Los autores concluyeron que la linfopenia de forma independiente es un factor predictor de severidad (13).

Luna en 2021 en Trujillo desarrolló un estudio para discutir de forma crítica los factores bioquímicos e imagenológicos asociados a la mortalidad del coronavirus. Se aplicó una revisión de la literatura para evaluar los datos. Los resultados mostraron que los principales factores de mortalidad fueron enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad y EPOC, se registraron alteraciones de hemograma como leucocitos $>10 \times 10^9/L$, recuento plaquetario $\leq 75 \text{ cel}/L$, neutrófilos $> 6.3 \times 10^9/L$, al igual que los factores de coagulación como dímero D $> 0,28 \text{ ug}/L$, aumento en el tiempo de protrombina y aumento en ciertas citoquinas como TNF- α e IL,6, a demás proteína C reactiva $>150 \text{ mg}/L$ mantiene al organismo en un estado inflamatorio crónico, agravando cualquier mejoría (14).

A nivel internacional se divulgaron los siguientes trabajos: Deng et al., 2021, en China, realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar que la hiperferritinemia podría ser un factor predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Un total de 100 pacientes en UCI fueron clasificados en grupos moderados ($n = 17$), graves ($n = 40$) y críticos ($n = 43$). La eficiencia del valor de predicción se evaluó mediante la curva de característica operativa del receptor (ROC). Los resultados demostraron que la ferritina era un predictor independiente de mortalidad hospitalaria. Especialmente, el grupo con alto contenido de ferritina se asoció con una mayor incidencia de muertes, con una razón de probabilidades ajustada de 104,97 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 2,63–4185,89; $p= 0,013$]. Así mismo, la ferritina tenía una ventaja de capacidad discriminativa con el área bajo ROC (AUC) de 0,822 (IC del 95%: 0,737-0,907) más alta que la PCR y la procalcitonina (15).

Dolci et al., 2021, en Italia, hicieron una investigación para demostrar que la prueba de PCT podría actuar como un predictor de coinfección bacteriana y ser un marcador útil para evaluar la gravedad de la enfermedad. La muestra se conformó por 83 pacientes hospitalizados con prueba de procalcitonina sérica (PCT). Los resultados de la PCT se evaluaron de acuerdo con la capacidad de predecir con precisión las coinfecciones bacterianas y la muerte en comparación con otros biomarcadores de infección conocidos y con los principales predictores de laboratorio de la gravedad de COVID-19. Observaron que 33 pacientes (39,8%) sufrieron una coinfección bacteriana intrahospitalaria y 44 pacientes (53,0%) fallecieron. La PCT mostró una precisión relativamente baja (área bajo la curva

característica de funcionamiento del receptor [ROC] [AUC]: 0,757; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,651-0,845). Al predecir la muerte del paciente, la PCT mostró un AUC de 0,815 (IC: 0,714-0,892), no mejor que los de otras pruebas de laboratorio más comunes. Los autores concluyeron que la principal aplicación de PCT en COVID-19 es su capacidad asociada con un valor predictivo negativo > 90%, para excluir una coinfección bacteriana cuando se aplica un límite de descarte (<0,25 µg / L) (16).

Lino et al., 2021, en Brasil, estudiaron la asociación entre los niveles de ferritina al ingreso, que representan un estado inflamatorio y la mortalidad hospitalaria en pacientes con coronavirus. Desde mayo hasta julio de 2020, los pacientes positivos para SARS-CoV-2 fueron evaluados al ingreso, con respecto a los datos clínicos y de laboratorio sobre la función hepática, los parámetros hematológicos, la coinfección por citomegalovirus y las proteínas de fase aguda. Se incluyeron un total de 97 pacientes, mortalidad hospitalaria= 45,4%. Como resultado se obtuvo que la edad, la ferritina, la proteína C reactiva, la albúmina sérica y la creatinina se asocian significativamente con la mortalidad. La ferritina evidenció un área bajo la curva (AUC) de 0,79 (p <0,001) para el nivel de 1873,0 ng/ml, una sensibilidad del 68,4% y una especificidad del 79,3% para predecir la mortalidad intrahospitalaria. Los autores concluyeron que la magnitud de la inflamación presente al ingreso de los pacientes con COVID-19, representada por niveles altos de ferritina, es un predictor independiente de la mortalidad intrahospitalaria (17).

Macías et al., 2021, en España, buscaron nuevas estrategias de pronóstico temprano accesibles a la mayoría de los centros de salud. En su estudio se incluyeron resultados de laboratorio, datos demográficos y clínicos de 500 pacientes con infección por SARS-CoV-2 positiva. Se obtuvo un método computacional final llamado puntuación BGM. El modelo de regresión logística que comprende edad, creatinina (CREA), dímero D (DD), proteína C reactiva (PCR), recuento de plaquetas (PLT) y troponina I (TNI) mostró una sensibilidad del 47,3%, una especificidad del 98,7 %, un kappa de 0,56 y una precisión equilibrada de 0,73. El árbol de clasificación CART arrojó TNI, edad, DD y CRP como los predictores tempranos más potentes de mortalidad (sensibilidad = 68,4%, especificidad = 92,5%, kappa = 0,61 y precisión equilibrada = 0,80). La puntuación BGM superó el

rendimiento de precisión de predicción de los modelos multivariados independientes, lo que arrojó una sensibilidad del 73,7%, una especificidad del 96,5%, un kappa de 0,74 y una precisión equilibrada de 0,85. Los autores concluyeron que la puntuación BGM puede ayudar a los médicos a tratar a los pacientes con COVID-19 y proporcionar intervenciones enfocadas a aquellos con un mayor riesgo de mortalidad (18).

Vanhomwegen et al., 2021, en Bélgica, investigaron el valor pronóstico de la Procalcitonina (PCT) en la admisión a la UCI en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, así como la relación entre la coinfección bacteriana y los niveles de PCT dentro de las 48 h posteriores a la admisión en la UCI. Analizaron a todos los adultos ingresados en la UCI entre el 3 de marzo y el 2 de junio de 2020. Los archivos se revisaron retrospectivamente, así como los hallazgos de laboratorio, los resultados radiológicos y los datos de resultados. Los no supervivientes tenían niveles de PCT $\geq 0,5$ ng/ml con una frecuencia significativamente mayor que los supervivientes ($p = 0,023$). El valor de la curva (AUC) del análisis de las características operativas del receptor (ROC) de la PCT para predecir la mortalidad a 30 días fue 0,64-0,90), similar a los resultados obtenidos con el APACHE II (0,78 (IC del 95%, 0,65-0,90)) y SOFA (0,77 (IC del 95%, 0,65-0,90)). El valor pronóstico de la PCT con un punto de corte de 0,5 ng/ml mostró una sensibilidad del 80%, una especificidad del 48% y una razón de probabilidad positiva de 1,53. Los autores concluyeron que los niveles de PCT al ingreso en UCI en pacientes con COVID-19 son un predictor de mortalidad tan preciso como APACHE II (19).

Feld et al., 2020, en Estados Unidos, analizaron los niveles de ferritina como predictor de mortalidad y linfocitosis hemofagocítica. Su estudio fue de cohorte retrospectivo en el cual analizaron a 942 pacientes adultos con COVID-19 en un gran sistema de salud de la ciudad de Nueva York. Observaron que la mortalidad por todas las causas fue del 28,1% (265 pacientes). Los pacientes que murieron tuvieron una mediana de ingreso y niveles máximos de ferritina significativamente más altos que los que no lo hicieron. En el análisis de la curva del operador del receptor (ROC), AUC = 0,677 y 0,638, respectivamente. Las AUC aumentaron cuando la cohorte se limitó a pacientes progresivamente más jóvenes. Los niveles de ferritina fueron mínimamente mejores para predecir nuestros resultados

secundarios. Concluyen que, aunque muchos pacientes con COVID-19 presentan hiperferritinemia, los niveles elevados de ferritina no son predictores precisos de los resultados y no parecen ser indicativos de mortalidad ni de linfocitopenia hemofagocítica (20).

Los síntomas iniciales de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 son similares a otros síndromes virales, pero la COVID-19 tiene el potencial de desarrollar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia multiorgánica y shock, especialmente en pacientes mayores con comorbilidades. Varios factores se han correlacionado con una mayor mortalidad en estos pacientes: edad avanzada, sexo masculino, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, obesidad, patología cardíaca y pulmonar y linfopenia (13,14).

Por lo tanto, es fundamental predecir e intervenir con la enfermedad lo antes posible. Numerosos estudios han comparado las características clínicas y los resultados de las pruebas de laboratorio en pacientes con COVID-19 leve y grave. Se han desarrollado y estudiado ciertos modelos de predicción, incluido el modelo de identificación de poblaciones de alto riesgo, el modelo de diagnóstico y el modelo de pronóstico de la infección por COVID-19. Los factores predictivos de la mayoría de los modelos son las características básicas y las características de imagen de los pacientes (15,16).

Varios marcadores de laboratorio clínico, como el recuento de linfocitos (LINF), lactato deshidrogenasa (LDH) y dímero D (DD), están alterados en pacientes con COVID-19. Otros estudios han mostrado diferencias significativas en la concentración de citocinas en sangre (interleucina IL-6, factor de necrosis tumoral TNF- γ , IL-8, IL-2R) entre pacientes que han requerido ingreso en UCI y pacientes que no. A su vez, los biomarcadores de infección como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y la ferritina (FER) aumentaron significativamente con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de investigación realizados en el campo de las pruebas de laboratorio, aún no se han generado algoritmos confiables con valor pronóstico temprano para establecer el riesgo de complicaciones futuras en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (17,18).

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario (ssRNA) que tiene una envoltura con glicoproteínas en forma de espiga ubicadas en la superficie que forman una "corona". El genoma del SRAS-CoV-2 muestra un 79,6% de identidad genética con el SRAS-CoV y consta de cuatro proteínas claves; la proteína S, de la membrana (M), nucleocápsida (N), La proteína de la envoltura (E). La primera permite la unión y entrada del SARS-CoV-2 a las células huésped, la segunda es un componente de integridad de la membrana viral, la proteína nucleocápsida (N) se une al ARN viral y apoya a la nucleocápside, ayudando en la gemación del virus, la replicación del ARN y la replicación del ARNm. La proteína de la envoltura (E) es la menos conocida por su mecanismo de acción y estructura, pero aparentemente juega un papel en el ensamblaje, liberación y patogénesis viral (19,20).

Desde el primer caso de COVID-19 en Wuhan China, el virus afectó a todos los países propagándose extremadamente rápido. La literatura muestra que al igual que el SARS y el MERS, los pacientes con este virus se ven afectados por factores como las condiciones enfermas preexistentes y la edad, ya que en muchos países se informaron altas tasas de mortalidad correspondiente a mayores de 80 años. Si bien el origen es incierto, las investigaciones determinaron la propagación a partir de los murciélagos, siendo estos los huéspedes intermediarios entre los humanos y el virus (21,22).

La COVID-19 se transmite principalmente a través del contacto con gotitas que contienen partículas virales, estas son el medio en el que un ser humano puede liberar el virus, como tos, estornudos y mucosidad. Esta enfermedad también se puede propagar cuando una persona toca superficies contaminadas y luego toca su área facial (transmisión mediada por fómites). El período de incubación de COVID-19 puede ser de hasta 2 semanas con una mediana de 5 días; durante este período, el virus puede transmitirse de persona a persona (23).

Los síntomas de la COVID-19 incluyen tos, fiebre y dificultad para respirar. Los casos más graves incluyen síntomas como la dificultad para respirar o disnea, hipoxia o depleción de oxígeno en los tejidos corporales y fiebre alta. Así mismo, los registros con relación a la edad, mostraron que el 0,1% para las edades de 5 a 17 y el 17,2% para las edades de 85 años o más, con un 5% del total de casos que experimentan condiciones críticas como shock e insuficiencia multiorgánica. Los niveles bajos de oxígeno debido a la dificultad para respirar (síndrome de dificultad

respiratoria aguda) y fiebre son los dos síntomas clínicos principales que se observan en paciente críticos. En el caso de pacientes que pasaron la enfermedad, se cree que la COVID-19 traen consigo una falta de oxígeno debido a la baja distensibilidad prolongada y se ha sugerido la sedación en apoyo de la ventilación mecánica (24,25).

También, otros predictores clínicos de la gravedad de la enfermedad se atribuyeron a las comorbilidades, ya que las condiciones preexistentes, como enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedades pulmonares crónicas (particularmente EPOC), diabetes mellitus, hipertensión, inmunosupresión, obesidad y enfermedad de células falciformes, predisponen a los pacientes a un curso clínico desfavorable a un mayor riesgo de intubación y muerte (26,27). El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos publicó un alista actualizada de enfermedades graves, donde se ubicaba la obesidad como predictor grave, incluyeron la anemia de células falciformes, el asma de moderada a grave y el embarazo como factores de riesgo de enfermedad grave. Los niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c), que es un marcador sustituto para el control de la glucosa en sangre a largo plazo en la diabetes mellitus, se han relacionado con inflamación, hipercoagulación y alta mortalidad (28).

Para Ponti (29) el mecanismo principal de la infección por SARS-CoV-2 resulta de la unión del virus a la forma unida a la membrana de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la internalización del complejo por la célula huésped. Por su parte, la ECA2, una glicoproteína y metaloproteasa, existe tanto en forma unida a la membrana como soluble. La forma unida a la membrana contiene un dominio transmembrana que ancla su dominio extracelular a la membrana plasmática, mientras que, en su forma soluble, se secreta, ya que el ectodominio N-terminal apenas se puede medir en la circulación.

Con relación a los biomarcadores la comunidad científica ha visto como una necesidad urgente de identificar biomarcadores fiables relacionados con la progresión de la enfermedad por la COVID-19 con el fin de estratificar a los pacientes de alto riesgo. La rápida propagación de la enfermedad requiere la categorización inmediata de los pacientes en grupos de riesgo después del diagnóstico para asegurar una asignación óptima de recursos. Los biomarcadores

ayudarán a identificar a pacientes que sufrirán una progresión rápida de la enfermedad a complicaciones graves que puede desencadenar la muerte (30,31).

Para Du et al., la identificación de biomarcadores se relaciona con la comprensión de los mecanismos patogénicos virales, así como con el daño celular y orgánico. Los biomarcadores resultan ser útiles para la prevención de complicaciones graves, la detección y el tratamiento de la enfermedad (32).

Se ha demostrado que la evaluación clínica es indispensable, ya que los biomarcadores pueden ser útiles en las siguientes áreas: (i) Sospecha temprana de enfermedad; (ii) Confirmación y clasificación de la gravedad de la enfermedad; (iii) Encuadrar los criterios de ingreso hospitalario; (iv) Identificación de la cohorte de alto riesgo; (v) Encuadrar los criterios de admisión a la UCI; (vi) Racionalización de terapias; (vii) Evaluación de la respuesta a las terapias; (viii) Predicción del resultado; (ix) Criterios de encuadre para el alta de la UCI y/o el hospital (30,31).

Los marcadores bioquímicos (MB) hacen referencia a variables de medida de los resultados de la progresión de la enfermedad. Aunque el papel de los MB en el cribado de pacientes infectados con COVID-19, no se ha establecido con precisión, la alteración de sus valores se puede utilizar para detectar el resultado de la prueba de coronavirus y la predicción de pacientes con COVID-19 especialmente cuando se vincula a la característica clínica. Los MB se dividen en dos tipos principales: 1) biomarcadores de enfermedad que se utilizan en el diagnóstico y seguimiento de la progresión de enfermedades, 2) biomarcadores de exposición que se utilizan en la predicción de riesgos (19,33).

Las investigaciones muestran que existen varios marcadores bioquímicos relacionados con la predicción de la gravedad de la enfermedad por coronavirus. En esta variedad, la ferritina, producida en condiciones inflamatorias del cuerpo (infecciosas, malignas, hematológicas y reumatológicas), es un importante reactante de fase aguda. Microscópicamente, la ferritina juega un papel defensivo dentro del cuerpo al limitar el suministro de hierro, por lo que se ha observado niveles elevados de ferritina sérica en individuos con altas cargas patógenas. La ferritina no solo limita la disponibilidad de hierro para el patógeno, sino que también regula la síntesis y liberación de citocinas que son responsables de la tormenta de citocinas (proinflamatoria) (34,35).

Otro biomarcador, es la proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que es sintetizado por el hígado en respuesta a una inflamación o infección. A diferencia de la mayoría de las proteínas de fase aguda que experimentan grandes variaciones en los niveles plasmáticos (según las tasas de síntesis, consumo y catabolismo), los niveles plasmáticos de PCR permanecen casi constantes. Durante la inflamación aguda, las concentraciones séricas aumentan drásticamente, lo que lo convierte en un marcador más preciso de sepsis. La PCR también contribuye al ciclo proinflamatorio activando citocinas inflamatorias en el cuerpo (36).

Cuando el paciente presenta la gravedad de la enfermedad, por ejemplo, coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en los pulmones, lesiones cardiovasculares (isquemia, tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) e infartos cerebrales (embolia) debido al virus SARS-CoV-2, no se puede predecir con certeza utilizando los biomarcadores dímero D, tiempo de protrombina (PT) y tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), sino que sirven para hacer el seguimiento al paciente con la enfermedad establecida (37,38)

El papel de la medición de la PCT es discutido por la disponibilidad de evidencia científica sólida y algunas cuestiones críticas que aún afectan su uso clínico. Entre otras, algunas pruebas apoyan el papel de la PCT en la diferenciación de infecciones virales de las bacterianas en pacientes con síntomas respiratorios agudos. Las concentraciones séricas de PCT están marcadamente elevadas en infecciones bacterianas pulmonares graves, pero se encuentran normales o ligeramente elevadas en infecciones virales y procesos inflamatorios no específicos. Se ha sugerido la prueba de PCT en pacientes con COVID-19 porque las concentraciones elevadas de marcadores pueden reflejar el establecimiento de una coinfección bacteriana, que a su vez aumenta la gravedad de la enfermedad y posiblemente impulsa la sepsis sistémica, lo que también permite un uso más específico de antimicrobianos y promueve la administración de antibióticos (39,40).

El dímero-D es una prueba que se aplica para descartar posibilidades de coágulo de sangre o derrame cerebral. Es una mezcla heterogénea de degradación generada por fibrina digerida con plasmina. El dímero-D se genera por la acción secuencial de la trombina, la plasmina y el factor XIII; resulta ser un biomarcador

importante de activación fibrinolítica y coagulación que se puede observar en un ambiente de laboratorio. El dímero es el producto de la degradación de la fibrina, es un indicador del estado de hipercoagulación, fibrinólisis secundaria, el proceso anormal de coagulación y trombosis. Los ensayos de dímero D se utilizan comúnmente en la práctica clínica para indicar un mayor riesgo de coagulación sanguínea anormal y para el diagnóstico de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. En el análisis de pacientes con neumonía adquirida, se descubrió que un nivel elevado de dímero D está relacionado con un mayor riesgo de complicaciones y una mayor tasa de mortalidad (41,42).

Se ha demostrado que los cambios hemostáticos y los niveles altos de dímero D en pacientes con COVID-19 se han explicado por 1) la generación excesiva de trombina y la interrupción temprana de la fibrinólisis secundaria a la activación endotelial inducida por el desencadenante infeccioso, 2) la hipoxemia grave que se sabe que estimula la trombosis a través del aumento de sangre factores de transcripción inducibles por viscosidad e hipoxia, y 3) fenómenos trombóticos pulmonares locales con alta frecuencia de microtrombosis pulmonar en pequeñas series de autopsias. Tal lesión pulmonar trombótica focal allana el camino para el concepto de un fenómeno de trombosis pulmonar focal en la neumonía por el COVID-2019 (29,43).

El dímero D puede servir como indicador de una infección viral grave, ya que es probable que una infección viral se convierta en sepsis e induzca una disfunción de la coagulación, que a su vez puede servir como una representación común de la progresión de la enfermedad grave. Además, la tormenta de citocinas generada durante una infección por COVID-19 puede reclutar varios mediadores inflamatorios y proinflamatorios para crear un desequilibrio en el proceso de coagulación y fibrinólisis, elevando finalmente el nivel de dímero D en los pacientes (44,45).

Así mismo, los niveles de ferritina sérica se encuentran elevados en pacientes con síndrome de tormenta de citocinas (CSS), debido a la infección por SARS CoV-2. El aumento de los niveles de ferritina podría ser indicativo de una fuerte reacción inflamatoria relacionada con la entrada del virus en el cuerpo humano y su impacto en el metabolismo del hierro. En un estudio encontraron que un valor de ferritina elevado (p. ej., > 700 ng/ml) se correlaciona significativamente

con la gravedad de la enfermedad en pacientes infectados por COVID-19. Otro estudio encontró que, en comparación con los casos moderados de COVID-19, los casos graves tenían niveles más altos de ferritina (46,47).

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

El contenido de esta investigación forma parte del protocolo de una revisión sistemática aprobada por el docente evaluador en el registro PRÓSPERO. Además, se trata de un estudio autofinanciado cuya relevancia radica en el valor predictivo de los marcadores bioquímicos frente a la gravedad de una infección por COVID-19, el objetivo general será determinar si los marcadores bioquímicos son predictores de la severidad en pacientes con el coronavirus. Además, esta revisión sistemática se preparó y estructuró utilizando el formato PICO (P: población, I: intervención, C: comparación, O: observación [resultados]) siguiendo la pregunta de investigación: ¿los marcadores bioquímicos son predictores de severidad en pacientes con COVID-19?

P: pacientes con coronavirus

I: niveles séricos de procalcitonina, dímero-D, ferritina e interleucina-6

C: comparación (equivalente a la intervención, pero en diferentes niveles)

O: severidad de la enfermedad COVID-19

La lista de verificación de PRISMA-P 2015 pide otros ítems que se han desarrollado como parte de este capítulo (criterios de elegibilidad, fuentes de información, estrategias de búsqueda, proceso de extracción de datos, resultados esperados, riesgo de sesgo),

3.2. Variables y operacionalización

Variable 1: Marcador bioquímico

Variable 2: COVID-19 severo

Operacionalización de variables (ver anexo 1)

3.3. Población, muestra, muestreo, unidad de análisis

Población: Se tomó en cuenta a los artículos alojados en las bases de datos de Scopus, ScienceDirect y PubMed, con información sobre marcadores bioquímicos que indiquen severidad en COVID-19.

- **Criterios de inclusión:** Se incluyeron los artículos provenientes de buscadores de acceso libre y de precia suscripción, de estudios observacionales, transversales, cohorte, revisiones sistemáticas y casos controles, publicados entre 2020 y 2021, con datos de procalcitonina, dímero-D, ferritina y/o interleucina-6 asociados a severidad y malos resultados de COVID-19.
- **Criterios de exclusión:** Se excluyeron aquellos artículos que estaban en condición de preprint, artículos duplicados, reporte de caso, cartas al editor y los que tengan información incompleta.

Muestra: estuvo constituida por los artículos que tuvieron las características de los criterios de inclusión.

Unidad de análisis: estuvo constituida por cada uno de los artículos que se seleccionaron para esta investigación.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica. Se usó la técnica de observación directa de la información, mediante la lectura de los artículos publicados.

Instrumento. Se utilizó una ficha de recolección de datos, estructurada con los elementos requeridos para este estudio, en donde se plasmó la información sobre los marcadores bioquímicos.

3.5. Procedimientos

La búsqueda y análisis de los artículos e información, únicamente estuvo a cargo del autor de este estudio. Se seleccionaron los artículos siguiendo el protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Los artículos fueron recopilados de las bases de datos Scopus, ScienceDirect y Pubmed, cerciorándose que cumplieron los criterios de inclusión.

Tabla 1: Términos de búsqueda utilizados

“Biochemical marker” AND “Predictors of severity” AND “Covid-19 patients”	“Biochemical marker” AND “Predictors of severity”
“Biochemical marker” AND “Covid-19 patients”	“Interleukin-6” AND “Predictors of severity” AND Covid-19 patients
“Procalcitonin” AND “Predictors of severity” AND Covid-19 patients	“Ferritin” AND “Predictors of severity” AND Covid-19 patients

La estrategia de búsqueda de artículos fue aplicar los descriptores (MeSH y ti,ab,kw) “biochemical markers”, “Predictors of severity” “COVID-19”, “procalcitonin”, “ferritin”, “D-dimer” e “interleukin-6”, y el booleano AND. Se revisaron sistemáticamente los artículos, de acuerdo a lo siguiente:

- Se seleccionaron los títulos que tuvieron las variables en estudio.
- Se revisaron los resúmenes de los estudios seleccionados, descartando aquellos que no se alineaban a los objetivos de este estudio.
- Se descargaron los artículos completos, descartando aquellos que son Open Access.
- Se revisaron los textos completos de los artículos descargados, excluyendo aquellos que están en condición de preprint y duplicados.

Para la evaluación de la calidad y riesgo de sesgo, se utilizó la herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud, AMSTAR-2, para asegurar la validación y confiabilidad del presente estudio. Adicionalmente, el riesgo de sesgos de los ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales fue analizado a través del *Cochrane Handbook for Systematic Review for Interventions* del año 2008, por lo que se han previsto seis niveles de riesgo: 1) sesgos de selección, 2) sesgos de realización, 3) sesgos de detección, 4) sesgos de desgaste, 5) sesgo de notificación, 6) otros sesgos (“mezcla” de intervenciones del grupo experimental y control, sesgos de diseño incorrecto, etc.).

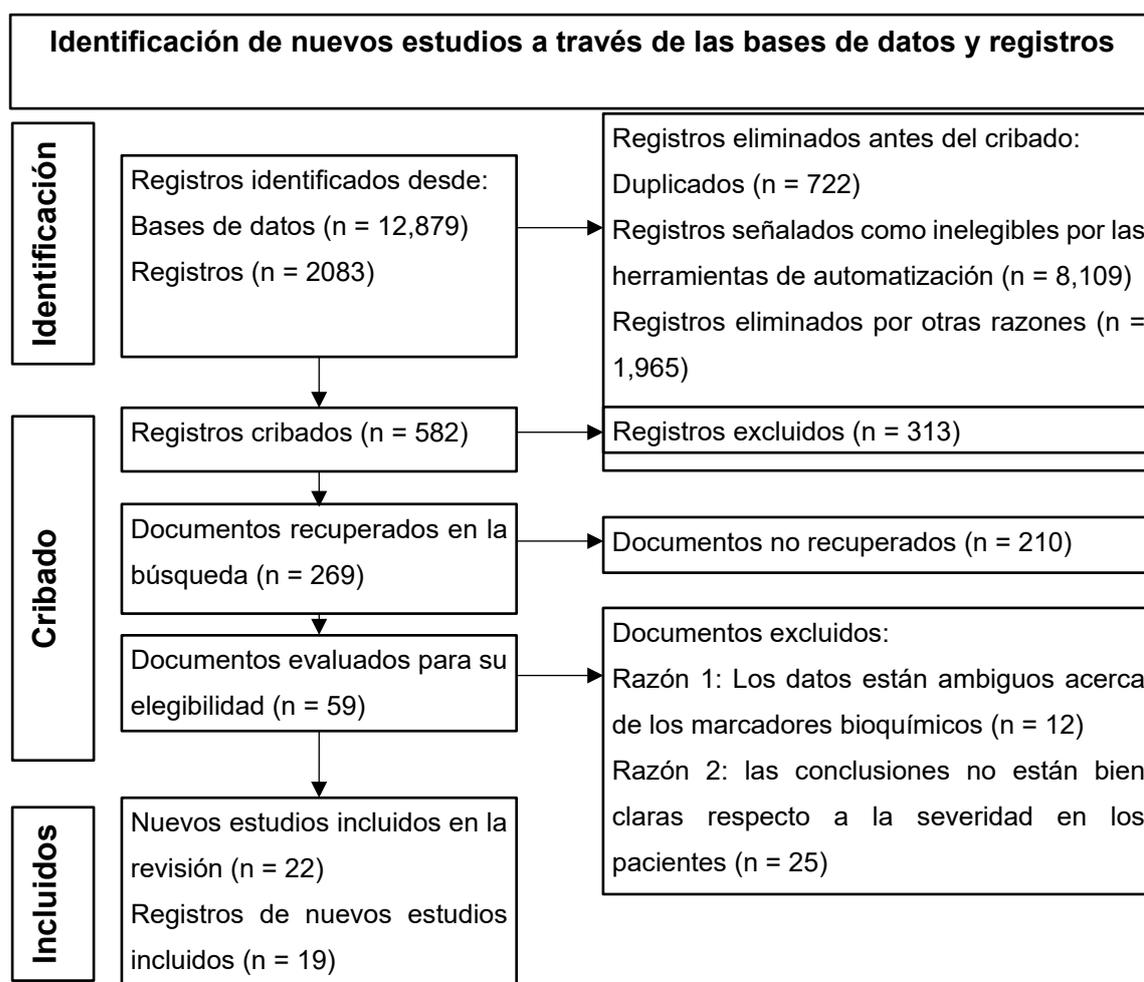
3.6. Métodos de análisis de datos

Los datos obtenidos acerca de los marcadores bioquímicos de cada artículo, se registraron en una tabla. A partir de esta tabla, se describió los datos encontrados respecto a los resultados de procalcitonina, ferritina, dímero D, e interleucina-6, ceñidos a los objetivos de este estudio.

3.7. Aspectos éticos

Se hizo una declaratoria de autenticidad y veracidad del cumplimiento estricto de los procedimientos y no manipulación malintencionada de los datos contenidos en los artículos analizados.

Figura 1: Selección de artículos a partir de Scopus, PubMed y ScienceDirect, considerando la Declaración PRISMA 2020.



IV. RESULTADOS

La investigación de revisión sistemática está constituida por 40 artículos con el objetivo de determinar si los marcadores bioquímicos son predictores de severidad en pacientes con Covid-19. Se realizó una búsqueda en las bases de datos: Scopus, Pubmed y ScienceDirect.

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 (**Tabla 2**), las características del estudio como muestra y biomarcadores (**Tabla 1**), 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) (**Tabla 4**), los niveles de procalcitonina en pacientes graves y no graves, intervalo de confianza (IC) rango y valor p y comentarios (**Tabla 5**), los niveles de interleucina-6 en pacientes graves y no graves, intervalo de confianza (IC) rango y valor p (**Tabla 6**) y los niveles de dímero-D en pacientes graves y no graves, intervalo de confianza (IC) rango y valor p (**Tabla 7**).

Biomarcadores del Estudio

Los marcadores bioquímicos más usados dentro de los 40 estudios fueron: proteína C reactiva PCR (22 estudios), ferritina sérica FT (15 estudios), dímero D DD (14 estudios), lactato deshidrogenasa LDH (12 estudios), procalcitonina PCT (11 estudios), Interleucina-6 IL-6 (9 estudios), creatinina (8 estudios), troponina (7 estudios), aspartato amino transferasa AST (6 estudios) y alanina aminotransferasa ALT (5 estudios).

Tabla 2: Estudios considerados en el análisis

Autores / Año de Publicación	Revista / Institución	País de estudio	Base de datos	Tipo de metodología
Sadiq et al (2021)(48)	Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives	Pakistan	PubMed	Transversal
Nuñez et al., (2021)(49)	Clinical Immunology	México	Science Direct	Cohorte ambispectivo
Broman et al., (2021)(50)	Annals of Medicine	Finlandia	PubMed	Transversal
Codina et al., (2021)(51)	Microorganisms	España	PubMed	Transversal
Majidpoor & Mortezaee; (2021)(52)	Biomedicine & Pharmacotherapy	Irán	PubMed	Transversal
Chen et al., (2021)(53)	Postgraduate Medical Journal	China	PubMed	Cohorte retrospectivo
Sharma et al., (2021)(54)	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	India	PubMed	Revisión de artículos de revisión sistemática/meta-análisis/meta-regresión
Hanif et al., (2020)(55)	Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan	Pakistan	Scopus	Descriptivo transversal
Abdulla et al., (2020)(56)	Systematic Reviews in Pharmacy	Irak	Scopus	Transversal
Satış et al., (2021)(57)	Cytokine	Turquía	PubMed	Prospectivo
Maksane et al., (2021)(58)	JK Science	India	Scopus	Observacional
Bairwa et al., (2021)(59)	Clinical Epidemiology and Global Health	India	Scopus	Unicéntrico
Rutledge et al., (2021)(60)	Clinical Biochemistry	Canadá	Scopus	Retrospectivo
Lokwani et al., (2021)(61)	Indian journal of pathology & microbiology	India	Scopus	Transversal

Ghweil et al., (2021)(62)	Infection and Drug Resistance	Egipto	Scopus	Retrospectivo
Drewett et al., (2021)(63)	Infection Control & Hospital Epidemiology	Australia	Scopus	Observacional, prospectivo y monocéntrico
Alcantara-Alonso et al., (2021)(64)	Clinical Nutrition ESPEN	México	Scopus	Observacional de cohortes
Gemcioglu et al., (2021)(65)	Future Virology	Turquía	Scopus	Estudio retrospectivo
Phan et al., (2021)(66)	Cardiovascular Diabetology	Francia	Scopus	Transversal
Gonçalves et al (2021)(67)	Clinics	Brasil	PubMed	Cohorte prospectivo
Vidal-Cevallos et al., (2021)(68)	Annals of Hepatology	México	Science Direct	Cohorte multicéntrico retrospectivo
Gutmann et al., (2021)(69)	Cardiovascular Research	Austria y Reino Unido	PubMed	Transversal
Asoğlu et al., (2020)(70)	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	Turquía	Scopus	Estudio transversal, retrospectivo
Heer et al., (2021)(71)	Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine	Reino Unido	Scopus	Retrospectivo
Khalid et al., (2021)(72)	Hematology	Pakistán	Scopus	Retrospectivo comparativo
Alroomi et al., (2021)(73)	Immunity, Inflammation and Disease	Kuwait	Scopus	Transversal
Ozen et al., (2021)(74)	The American Journal of Emergency Medicine	Turquía	Science Direct	Retrospectivo
Ahmed et al., (2021)(75)	Annals of Medicine and Surgery	Pakistán	Science Direct	Observacional retrospectivo
Waris et al., (2021)(76)	New Microbes and New Infections	Pakistán	Science Direct	Transversal
Farasani, (2021)(77)	Saudi Journal of Biological Sciences	Arabia Saudita	Science Direct	Revisión

Vaquero-Roncero et al., (2021)(78)	Revista Española de Anestesiología y Reanimación	España	Science Direct	Observacional retrospectivo
Pieri et al., (2021)(79)	International Immunopharmacology	Italia	Science Direct	Retrospectivo
Mir et al., (2022)(80)	Gene Reports	Irán	Science Direct	Retrospectivo
Caillard et al., (2021)(81)	Kidney International Reports	Francia	Science Direct	Unicéntrico
Luporini et al., (2021)(82)	International Immunopharmacology	Brasil	Science Direct	Transversal
Alfadda et al., (2021)(83)	Journal of Infection and Public Health	Arabia Saudi	Science Direct	Observacional retrospectivo
Hu et al., (2020)(84)	International Journal of Antimicrobial Agents	China	Science Direct	Cohorte retrospectivo
Hussein et al., (2021)(85)	Materials Today: Proceedings	Irak	Science Direct	Transversal
Lino et al., (2021)(17)	The Brazilian Journal of Infectious Diseases	Brasil	Science Direct	Retrospectivo
Deng et al., (2021)(15)	Medicina Clínica	China	Science Direct	Retrospectivo

Tabla 3: Características del estudio

Autor	Muestra	Biomarcadores del estudio	Comentarios y conclusiones
Sadiq et al (2021)	128 pacientes confirmados por COVID-19	ALT, AST	El aumento de la urea, la AST y la ALT, junto con la disminución del sodio, pueden ayudar a identificar a los pacientes con COVID-19 con una enfermedad grave y un mal resultado.
Nuñez et al., (2021)	280 pacientes	Dímero D, la ferritina, la LDH, la PCR, la CK y la troponina I.	Marcadores hematológicos medidos al ingreso en Urgencias pueden predecir con exactitud la progresión a enfermedad crítica y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.
Broman et al., (2021)	29 pacientes	interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, dímero D y ferritina	La IL-6 y la PCR fueron los predictores más fuertes de gravedad en los pacientes hospitalizados con COVID-19.
Codina et al., (2021)	24 pacientes	IL-6, IL-8 y MIP-1 β	Las concentraciones más altas de IgA, IgM e IgG, y de IL-6, IL-8 y MIP-1 β se identifican como predictores tempranos de la gravedad de la COVID-19.
Majidpoor & Mortezaee; (2021)		IL-6	Se propone tener en cuenta la IL-6 sérica en la gestión y el tratamiento de la enfermedad inducida por el SRAG-CoV-2
Chen et al., (2021)	59 pacientes	Linfopenia, la eosinopenia, la LDH y la IL-6	La eosinopenia y la elevación de la LDH son potenciales predictores de la gravedad de la enfermedad en los pacientes con COVID-19 con enfermedades crónicas subyacentes de las vías respiratorias
Sharma et al., (2021)		la neutrofilia, la linfopenia, la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 6 (IL-6), la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato	La monitorización de los datos clínicos, los factores de riesgo y los biomarcadores de la enfermedad pueden permitir la determinación temprana de la gravedad de la COVID-19, la cual sería útil para el manejo eficiente de los pacientes y

		aminotransferasa (AST), el nitrógeno ureico en sangre (BUN), la creatinina	posiblemente minimizaría la mortalidad relacionada
Hanif et al., (2020)	63 pacientes	la albúmina sérica, la ferritina, la AST, la LDH, la PCR y la urea	Los marcadores bioquímicos específicos, en particular la ferritina sérica, pueden ayudar al diagnóstico.
Abdulla et al., (2020)	84 pacientes	la ferritina sérica, el dímero D, la urea en sangre, la creatinina sérica, los linfocitos y el recuento total de glóbulos blancos	La infección por el SARS-CoV-2 puede disminuir los niveles de glóbulos blancos y linfocitos, mientras que tiene un impacto inverso en los niveles de ferritina sérica, dímero D, urea en sangre y creatinina sérica, ya que los aumenta
Satış et al., (2021)	58 pacientes	la PCR, la ferritina, el dímero d, la procalcitonina, IL-6 y IL-18	Las concentraciones séricas de IL-18 se correlacionan con otros marcadores inflamatorios y reflejan la gravedad de la enfermedad.
Maksane et al., (2021)	100 pacientes	LDH sérica, PCR, BUN, creatinina sérica, AST sérica y ALT sérica	Los biomarcadores estudiados proporcionan una breve descripción de las anomalías de laboratorio más frecuentes encontradas en los pacientes con infección por COVID-2019, que podrían ser útiles para indicar la progresión de la enfermedad de leve a grave.
Bairwa et al., (2021)	249 pacientes	la procalcitonina, la proteína C reactiva, el recuento de neutrófilos y el recuento de glóbulos blancos	Los clínicos pueden considerar los parámetros hematológicos y bioquímicos en los pacientes con COVID-19 en la toma de decisiones futuras. Estos indicadores podrían servir de apoyo a las decisiones clínicas para identificar los casos de alta letalidad y mal diagnóstico en la fase inicial de ingreso
Rutledge et al., (2021)	67 pacientes	alanina aminotransferasa, proteína C reactiva (PCR), ferritina, lactato y troponina T de alta sensibilidad (TnT)	La PCR, el lactato y la TnT se asociaron con peores resultados y parecen ser marcadores bioquímicos útiles para el seguimiento de los pacientes con Covid-19.

Lokwani et al., (2021)(64)	300 pacientes	la PCR, la LDH y el dímero D	Los marcadores bioquímicos como la PCR, la LDH y el dímero D pueden utilizarse como herramienta de cribado para diferenciar a los pacientes graves de los no graves de la enfermedad de Covid-19 con el fin de identificar la enfermedad grave en una fase temprana
Ghweil et al., (2021)	66 pacientes	recuentos sanguíneos completos y recuentos diferenciales; PCR, VSG, ferritina sérica, creatinina y pruebas de función hepática	Entre los datos demográficos, clínicos, hematológicos, bioquímicos y de imagen estudiados, la disnea, la diabetes mellitus, la linfopenia, la elevación de la PCR, la VSG, la ferritina, la ALT, la AST, la albúmina baja y la presencia de hallazgos torácicos en la TC podrían considerarse como predictores de la gravedad de la COVID-19
Drewett et al., (2021)	166 pacientes	la procalcitonina, los niveles séricos de PCT, PCR, los linfocitos, la ferritina y la lactato deshidrogenasa	La procalcitonina se asoció con el uso y la duración de los antibióticos en los pacientes con Covid-19, así como con los marcadores bioquímicos establecidos de la gravedad de la enfermedad de Covid-19
Alcantara-Alonso et al., (2021)	43 pacientes	Tg/HDLc, HDL, LDH	El cociente Tg/HDLc puede ser utilizado como un marcador bioquímico precoz de COVID-19 pronóstico grave con requerimiento de ventilación mecánica invasiva.
Gemcioglu et al., (2021)	609 pacientes	el dímero D, el fibrinógeno, la PCR, neutrófilos, albúmina	Los ratios BAR y neutrófilos/albúmina elevados pueden ser un mejor predictor de la gravedad de la COVID-19
Phan et al., (2021)	81 pacientes	interleucina 6	La determinación del índice de tejido adiposo cardíaco y de la IL-6 al ingreso podría ayudar a los médicos a identificar mejor a los pacientes diabéticos con una evolución potencialmente grave y letal a corto plazo
Gonçalves et al (2021)	2,478 pacientes	dímero D y PCR	Los niveles de dímero D y PCR se asociaron con una mayor

Vidal-Cevallos et al., (2021)	377 pacientes	LDH, PCR y ALT	mortalidad hospitalaria y una mayor incidencia de TEV. los niveles más altos de LDH, PCR y ALT se asocian con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes mexicanos ingresados con COVID-19
Gutmann et al., (2021)	65 pacientes	Los microRNAs (miRNAs), el dímero D y la troponina	Los miRNAs circulantes de diferente origen tisular, incluidos varios biomarcadores cardiometabólicos conocidos, aumentan con la gravedad de Covid-19
Asoğlu et al., (2020)	71 pacientes	procalcitonina (PCT)	Un nivel elevado de PCT podría sugerir la presencia de CID y podría ayudar a predecir la gravedad del Covid-19
Heer et al., (2021)	60 pacientes	la procalcitonina	Las concentraciones elevadas de procalcitonina en los pacientes con Covid-19 se asocian a la insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica invasiva prolongada y a la mortalidad de los pacientes hospitalizados
Khalid et al., (2021)	317 pacientes	NLR, PLR, la ferritina, el dímero D, la PCR, la IL-6, la LDH, la ALT, la AST y el APTT,	La monitorización de todos los parámetros hematológicos y bioquímicos, incluidos los nuevos hemogramas NLR y PLR, puede ayudar a los clínicos a identificar casos potencialmente graves en fases tempranas y a iniciar un tratamiento eficaz a tiempo, lo que puede reducir la mortalidad general de los pacientes con COVID-19
Alroomi et al., (2021)	595 pacientes, 132 con niveles de ferritina > 1000, y 463 con niveles de ferritina ≤ 1000	La ferritina	Los niveles más altos de ferritina sérica son un predictor independiente de la mortalidad in-hospital.
Ozen et al., (2021)	120 pacientes	dímero D, NLR, PLR	Determinar la utilidad de los niveles de dímero D como

			biomarcador para determinar la gravedad de la enfermedad y el pronóstico en la COVID-19
Ahmed et al., (2021)	157 pacientes, grupo moderado (n = 71) y grave (n = 86)	La ferritina	La concentración de ferritina sérica es un prometedor predictor de mortalidad en los casos de COVID-19
Waris et al., (2021)	430 pacientes	procalcitonina sérica (PCT)	La medición seriada de la PCT podría determinar el pronóstico de la enfermedad y la presencia de coinfección bacteriana en los pacientes con Covid-19
Farasani, (2021)		Ferratina y dímero D, la proteína C reactiva, los niveles de vitamina D y la prolactina	La importancia de las pruebas de RT-PCR, ferratina sérica y dímero D para identificar la infección por COVID-19 en humanos
Vaquero-Roncero et al., (2021)	150 pacientes	Proteína C-Reactiva	Los pacientes de COVID-19 con una puntuación SOFA ≥ 2 combinada con una PCR $\geq 9,1$ mg/mL podrían estar en alto riesgo de requerir cuidados críticos.
Pieri et al., (2021)		La proteína amiloide A (SAA), dímero D, PCR-as, IL-6 y procalcitonina la urea, la creatinina (Cr), la lactato deshidrogenasa (LDH) y la creatina quinasa (CK)	La SAA es un buen marcador de la enfermedad COVID-19 por sí sola y/o en combinación con otros biomarcadores inflamatorios.
Mir et al., (2022)	183 pacientes	PCR, procalcitonina, la citopenia, el recuento de linfocitos, hs-troponina I, lactato deshidrogenasa (LDH) y dímero D	Los parámetros bioquímicos y el refuerzo de la LDH pueden ser útiles para la evaluación del resultado de la COVID-19.
Caillard et al., (2021)	494 pacientes		El uso de biomarcadores puede ayudar a orientar la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes trasplantados.

Luporini et al., (2021)	166 pacientes	La fenilalanina, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ	La fenilalanina es un marcador de la gravedad de la enfermedad
Alfadda et al., (2021)	488 pacientes	RT-PCR, ALT, AST y LDH, creatinina sérica, el nitrógeno ureico en sangre y la troponina	Los síntomas y marcadores distintivos de COVID-19 son más frecuentes entre los pacientes que tuvieron resultados positivos para RT-PCR.
Hu et al., (2020)	95 pacientes	procalcitonina sérica (PCT)	La PCT puede ser un indicador de la gravedad de la enfermedad en Covid-19 y puede contribuir a determinar la gravedad de los pacientes infectados con SARS-CoV-2. El parámetro Blood muestra que el nivel de ferritina aumentará en la segunda semana después de ser afectado por COVID-19, también se cambiarán otros parámetros de acuerdo con el rango normal, como D-Dimer, ESR, proteína CR.
Hussein et al., (2021)	120 pacientes	El dímero D y la ferritina sérica	La inflamación presente al ingreso de los pacientes con COVID-19, representada por niveles altos de ferritina, es un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria
Lino et al., (2021)	97 pacientes	la ferritina, la proteína C reactiva, la albúmina sérica y la creatinina	La inflamación presente al ingreso de los pacientes con COVID-19, representada por niveles altos de ferritina, es un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria
Deng et al., (2021)	100 pacientes, grupo moderado (n = 17), grave (n = 40) y crítico (n = 43)	La ferritina, interleucina (IL) - 8, IL-10, proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina	La ferritina medida al ingreso puede servir como un factor independiente para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19

Tabla 4: Niveles de ferritina

Autor	Nivel de ferritina en pacientes no graves	Nivel de ferritina en pacientes graves	Intervalo de confianza (IC)	Comentarios
Deng et al., (2021) (15)	501,90 ?g/L	1.722,25 ?g/L, p < 0,01	p = 0,013	<p>Los pacientes graves tuvieron mayor incidencia de mortalidad. El valor de ferritina tuvo una ventaja de capacidad discriminativa en el área bajo la curva ROC (AUC) de 0,822 (IC 95% 0,737-0,907] superior al de procalcitonina y PCR.</p> <p>La ferritina mostró un área bajo la curva (AUC) de 0,79 (p < 0,001) para el punto de corte de 1873,0 ng/mL, una sensibilidad del 68,4% y una especificidad del 79,3% para predecir la mortalidad. Odds ratio (OR) de 10,5 (IC 95% = 1,8-59,5; p = 0,008) y una OR de 6,0 (IC 95% = 1,4-26,2; p = 0,016), asociadas a la mortalidad.</p> <p>La ferritina fue un predictor de la mortalidad con un AUC de 0,69 (IC del 95%: 0,58-0,79) y 0,66 (IC del 95%: 0,57-0,74)</p>
Lino et al., (2021) (17)	2661 ± 3188 ng/mL	3028 ± 3644 ng/mL	p = 0,9	
Ahmed et al., (2021) (75)	357.5(198.91098)	828.5(428.5–1386.7)	p = 0,005	

Alroomi et al., (2021) (73)	≤ 1000	>1000	p = 0,001	El análisis de regresión logística indicó el nivel de ferritina (odds ratio [OR] = 0,36)
-----------------------------	--------	-------	-----------	--

Tabla 5: Niveles de procalcitonina

Autor	Nivel de procalcitonina en pacientes no graves	Nivel de procalcitonina en pacientes graves	Intervalo de confianza (IC)	Comentarios
Bairwa et al., (2021)(59)	2.04 ± 7.68	24.25 ± 22.69	p <0.001	El nivel de procalcitonina fue significativamente más alto en la cohorte de fallecidos que en la de supervivientes (todos los valores de p < 0,05). A la mayoría de los pacientes se les midió la PCT durante el primer día de ingreso (mediana de días, 1; rango intercuartil [IQR], 0-3).
Drewett et al.,(2021)(63)	<0,07 µg/L)	>0,5 µg/L	PCT normal (P < 0,01). PCT alta (p = 0,04)	El nivel de PCT mostró una correlación positiva y significativa con CID (r = 0.382, p = 0.001)
Asoğlu et al., (2020)(70)	0.3 (0.2-0.4)	1.9 (0.6-14.5)	p <0.01	Los niveles séricos de PCT aumentaron a medida que la enfermedad
Hu et al.,(2020)(84)	0,05 ± 0,05 ng/mL	Grave: 0,23 ± 0,26 ng/mL Grupo Crítico:0,44 ± 0,55 ng/mL	p <0.001	

Heer et al., (2021)(71)	422 (354-525)	478 (393-561)	P = 0.30	<p>empeoraba (p< 0,05). El modelo de regresión logística multivariable identificó como predictores independientes de mortalidad las mayores concentraciones de log₁₀PCT_{peak} (OR 3,7; IC 95%: 1,1-12,4; P=0,03) y el índice de comorbilidad de Charlson (OR 2,2; IC 95%: 1,3-3,6; P<0,01) El análisis estadístico reveló que no había ninguna asociación entre el valor de la PCT y el género (p 0,9650), mientras que había una asociación significativa (p< 0,001) entre la edad y el valor de la PCT</p>
Waris et al., (2021)(76)	0,07 ± 0,06 ng/mL	Grave: 0,5 ± 0,4 ng/mL Crítico: > 1 ng/mL	p < 0,05	

Tabla 6: Niveles de interleucina-6

Autor	Nivel de interleucina-6 en pacientes no graves	Nivel de interleucina-6 en pacientes graves	Intervalo de confianza (IC)	Comentarios
Khalid et al., (2021)(72)	43.47	47.19	0.531	El valor medio de la IL-6 también está marcadamente elevado, (24,55 ± 27,99, p < 0,001), lo que justifica una "tormenta de citoquinas" significativa.
Phan et al., (2021)(66)	25 (10–41)	56.3 (50.8–98.2)	p < 0.001)	Los niveles de CATi e IL-6 como una puntuación de interacción multiplicativa (CATi*IL-6). El punto de corte para esta puntuación fue ≥ 6386 con una sensibilidad de 0,90 y una especificidad de 0,87 (AUC = 0,88) y una OR de 59,6 para la mortalidad temprana (p < 0,0001).
Satiş et al., (2021)(57)	9.5 (40)	219 (697)	p<0.001	El AUC de la IL-6 fue de 0,93 (IC del 95%: 0,84-1,00, p < 0,001 y para el valor de corte de 54 pg/mL, la sensibilidad y la especificidad fueron del 89% y el 86%
Codina et al., (2021)(51)	a) Pacientes que no desarrollaron el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA): 5.44 (2.93–11.63). b) Pacientes	a) Pacientes con SDRA: 32.72 (20.78–107.92). b) Pacientes con ventilación mecánica invasiva: 38.51	a) p-Value0.002 b) p-Value0.017	Los niveles más altos de IgA, IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 y las citocinas IL-6, IL-8 y MIP-1β en el momento del diagnóstico se relacionaron con el resultado de la COVID-19 grave.

	sin ventilación mecánica invasiva: 5.80 (3.72–16.57)	(32.72–172.42)		
Broman et al., (2021)(50)	33,8 pg/ mL	112,8 pg/mL	p ¹ / ₄ .0251	Se encontró una correlación inversa entre la saturación de oxígeno nativo al ingreso y la IL-6 (R de Spearman = 0,41, p ¹ / ₄ ,0242)

Tabla 7: Niveles de dímero-D

Autor	Nivel de Dímero-D en pacientes no graves	Nivel de dímero-D en pacientes graves	Intervalo de confianza (IC)	Comentarios
Lokwani et al., (2021) (61)	Leve: 328.33±227.29 Moderado: 1142.7±1758.4 2	2563.63±2817.4 2	0.001	Los niveles de dímero D tuvieron un valor discriminativo significativo (P = 0,001) con AUC = 0,803 (IC del 95% = 0,735-0,870) y un valor de corte de ≥461 ng/mL (sensibilidad = 75%, especificidad = 69%)
Gonçalves et al (2021) (67)	494 (28.1%)	456 (63.6%)	<0.001	El nivel de dímero D X4.000 ng/mL de unidad equivalente de fibrinógeno (UEF) de mortalidad fue de 4,48 (OR ajustado: 1,97). El nivel de dímero D X4.000 ng/mL FEU VTE OR fue de 3,96 (OR ajustada: 3,26). El dímero D
Khalid et al., (2021) (72)	59.01	57.57	0.832	mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los valores estándar (p< 0,001).
Ozen et al., (2021) (74)	732(66-8548)	2706(1643-8548)	0.0001	La elevación del dímero D (> 243 ng/ml) se detectó en el

63,3% (76/120)
de los pacientes.
El valor medio
del dímero D se
calculó en
3144,50 ±
1709,4 ng/ml
(1643-8548)
para los
pacientes
hospitalizados
con neumonía
grave en la
unidad de
cuidados
intensivos.

V. DISCUSIÓN

En esta revisión se observó que, en 40 publicaciones consultadas, algunos de los marcadores bioquímicos más utilizados como predictores de la severidad de la COVID-19 en pacientes hospitalizados, fueron los cuatro que se contemplaron en la presente investigación: ferritina sérica FT (15 estudios), dímero D (14 estudios), procalcitonina PCT (11 estudios), interleucina-6 IL-6 (9 estudios). Por tanto, el objetivo general se ha cumplido.

En cuanto a la ferritina, las publicaciones localizadas coincidieron en que es otro factor predictivo, además ayudaría al diagnóstico observando la magnitud de la inflamación en los primeros días después de la hospitalización, representada por un síndrome hiperferritinémico, y de este modo tomar decisiones clínicas tempranas sobre las medidas preventivas dirigidas a dichos pacientes (15, 17, 49, 56, 73, 75, 77), así como la ferritina ayudaría al diagnóstico, conforme lo sustentado por Hanif et al. (55). El aumento del nivel de ferritina se asocia con la tasa de mortalidad, así como es un factor independiente para predecir la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 en la UCI. (15). En la **tabla 4** se constató en un estudio que el nivel de ferritina en pacientes graves fue 1.722,25? g/L, $p < 0,01$, Odds ratio ajustado de 104,97 teniendo mayor incidencia de mortalidad (15). Además, se observó una mayor frecuencia de muerte por COVID-19 en el cuartil de ferritina más alto ($p = 0.003$), una vez que los niveles de ferritina en pacientes graves fueron 3028 ± 3644 ng/mL, valor $p=0,9$, Odds ratio (OR) de 10,5 (IC 95% = 1,8-59,5; $p = 0,008$) y una OR de 6,0 (IC 95% = 1,4-26,2; $p = 0,016$). (17). Con un AUC de 0,69 (IC del 95%: 0,58-0,79) y 0,66 (IC del 95%: 0,57-0,74) (75), se encontró que los niveles más altos de ferritina sérica >1000 , con un valor $p = 0,001$, Odds ratio [OR] = 0,36, ameritaron considerarla como un predictor de mortalidad.

Respecto al dímero-D, apoyándose en las evidencias recolectadas, es posible afirmar que es un predictor que identifica pacientes graves de COVID-19, en fase temprana, permitiendo iniciar un tratamiento eficaz a tiempo, reduciendo la mortalidad en pacientes con COVID-19 (49 , 61, 67, 69, 72, 74). Por otro lado, la PCR, la LDH y el dímero D pueden utilizarse como herramienta de cribado para diferenciar a los pacientes graves de los no graves a causa del coronavirus (61). La gravedad de la neumonía por COVID-19 está estrechamente relacionada con los

niveles de dímero D, que tienden a aumentar a medida que empeoran las condiciones clínicas o radiológicas de los pacientes (74).

En la **tabla 7**, se observa que los niveles de dímero-D en pacientes no graves fue 328.33 ± 227.29 en el grupo leve, moderado con 1142.7 ± 1758.42 y en pacientes graves 2563.63 ± 2817.42 , valor $p < 0.001$ con $AUC = 0,803$ (IC del 95% = 0,735-0,870) y un valor de corte de ≥ 461 ng/mL (sensibilidad = 75%, especificidad = 69%) (61). Asimismo, se reveló que el nivel de dímero D $\times 4.000$ ng/mL de unidad equivalente de fibrinógeno (UEF) de mortalidad fue de 4,48 (OR ajustado: 1,97) con un nivel de dímero-D en paciente grave de 456 (63.6%), valor $p < 0.001$ (67). En otro estudio mostró que los niveles de dímero-D en pacientes no graves fueron 59.01 y en pacientes graves 57.57. El dímero D mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los valores estándar ($p < 0,001$) (72). En el último estudio de la tabla se detectó la elevación del dímero D (> 243 ng/ml) en el 63,3% (76/120) de los pacientes y el nivel de dímero-D en pacientes graves fue 2706(1643-8548), valor $p < 0.0001$ (74).

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 (59, 63, 70, 84), 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 (71). Un nivel elevado de PCT podría sugerir la presencia de CID y podría ayudar a predecir la gravedad de la COVID-19 (70). Los niveles de PCT se asociaron con la necesidad de oxígeno suplementario durante el ingreso a cuidados intensivos (63). En la **tabla 5** los niveles de procalcitonina en pacientes no graves fue 2.04 ± 7.68 contra los pacientes graves 24.25 ± 22.69 , valor $p < 0.001$ (59). Asimismo, el alto nivel de procalcitonina en pacientes graves fue de $> 0,5$ $\mu\text{g/L}$ y tuvo un valor de $p = 0,04$. (63). 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 (70). 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 $0,23 \pm 0,26$ 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 $0,5 \pm 0,4$ ng/mL y crítico: > 1 ng/mL. (76).

A su vez, la interleucina-6 es uno de los predictores tempranos más fuertes de gravedad en los pacientes con COVID-19, (50, 51, 54, 57, 66, 72). La medición del CATi y la IL-6 en el momento del ingreso y el uso de una puntuación compuesta podrían ayudar a los médicos a identificar mejor a estos pacientes con un curso potencialmente grave y letal, independientemente de la obesidad, y a considerar terapias preventivas antiinflamatorias tempranas (66). Las concentraciones más altas de IgA, IgM e IgG, y de IL-6, IL-8 y MIP-1 β se identifican como predictores tempranos de la gravedad de la COVID-19. (51). En la **tabla 6**, en un estudio se presentó que la IL-6 estaba elevada, ($24,55 \pm 27,99$, $p < 0,001$). (72). Además, se constató que el nivel de interleucina-6 en paciente no grave fue de 25 (10–41) y en pacientes graves 56.3 (50.8–98.2), con valor $p < 0.001$) (66). También se obtuvo que el AUC de la IL-6 fue de 0,93 (IC del 95%: 0,84-1,00) $p < 0,001$, donde el nivel interleucina-6 en pacientes graves fue 219(697). (57). Luego, la citocina IL-6 se relacionó con la gravedad del COVID-19, donde el nivel de interleucina-6 en pacientes graves con SDRA: 32.72 (20.78–107.92 y pacientes con ventilación mecánica invasiva: 38.51 (32.72–172.42) (51). También se encontró una correlación inversa entre la saturación de oxígeno nativo al ingreso y la IL-6 (R de Spearman $0,41$, $p 0,0242$) y nivel de interleucina-6 en pacientes graves de 112,8 pg/mL, con un IC de $p 0,0251$ (50).

Como se ha podido apreciar, los 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 necesarios para proteger la vida de los pacientes. Mediante esta revisión sistemática, se han identificado cuatro marcadores bioquímicos que contribuyen sustancialmente a comprender los mecanismos patógenos virales, al igual que el daño celular y orgánico.

VI. CONCLUSIONES

- Primera:** 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. Se trata de ferritina sérica FT (15 estudios), dímero D (14 estudios), procalcitonina PCT (11 estudios), interleucina-6 IL-6 (9 estudios).
- Segunda:** Siguiendo el primer objetivo específico, 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 5** los niveles de procalcitonina en pacientes no graves fue 2.04 ± 7.68 contra los pacientes graves 24.25 ± 22.69 , valor $p < 0.001$ (59). Asimismo, el alto nivel de procalcitonina en pacientes graves fue de $>0,5 \mu\text{g/L}$ y tuvo un valor de $p = 0,04$. (63). 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 (70).
- Tercera:** Según el segundo objetivo específico, el dímero-D está demostrando ser un biomarcador confiable porque predice al ingreso y durante la hospitalización la severidad de la enfermedad en base al estado protrombótico. Se observa que los niveles de dímero-D en pacientes no graves fue 328.33 ± 227.29 en el grupo leve, moderado con 1142.7 ± 1758.42 y en pacientes graves 2563.63 ± 2817.42 , valor $p < 0.001$ con AUC = 0,803 (IC del 95% = 0,735-0,870) y un valor de corte de $\geq 461 \text{ ng/mL}$ (sensibilidad = 75%, especificidad = 69%) (61). Asimismo, se reveló que el nivel de dímero D $\times 4.000 \text{ ng/mL}$ de unidad equivalente de fibrinógeno (UEF) de mortalidad fue de 4,48 (OR ajustado: 1,97) con un nivel de dímero-D en paciente grave de 456 (63.6%), valor $p < 0.001$ (67).
- Cuarta:** En lo concerniente al tercer objetivo específico, altos valores de ferritina en pacientes contagiados de coronavirus se han asociado con un mal pronóstico, posiblemente porque el virus dañó las células, lo que condujo a la liberación de ferritina para que actúe como posible

mediador proinflamatorio durante la tormenta de citocinas. En la **tabla 4** se constató en un estudio que el nivel de ferritina en pacientes graves fue $1.722,25 \mu\text{g/L}$, $p < 0,01$, Odds ratio ajustado de 104,97 teniendo mayor incidencia de mortalidad (15). Además, se observó una mayor frecuencia de muerte por COVID-19 en el cuartil de ferritina más alto ($p = 0.003$), una vez que los niveles de ferritina en pacientes graves fueron $3028 \pm 3644 \text{ ng/mL}$, valor $p=0,9$, Odds ratio (OR) de 10,5 (IC 95% = 1,8-59,5; $p = 0,008$) y una OR de 6,0 (IC 95% = 1,4-26,2; $p = 0,016$). (17).

Quinta: En cuanto al cuarto objetivo específico, la interleucina-6 al igual que otras citocinas son activadas y secretadas como consecuencia de una infección por coronavirus en monocitos, macrófagos y células dendríticas. En la **tabla 6**, en un estudio se presentó que la IL-6 estaba elevada, ($24,55 \pm 27,99$, $p < 0,001$). (72). Además, se constató que el nivel de interleucina-6 en paciente no grave fue de 25 (10–41) y en pacientes graves 56.3 (50.8–98.2), con valor $p < 0.001$) (66). También se obtuvo que el AUC de la IL-6 fue de 0,93 (IC del 95%: 0,84-1,00) $p < 0,001$, donde el nivel interleucina-6 en pacientes graves fue 219(697). (57). Luego, la citocina IL-6 se relacionó con la gravedad del COVID-19, donde el nivel de interleucina-6 en pacientes graves con SDRA: 32.72 (20.78–107.92 y pacientes con ventilación mecánica invasiva: 38.51 (32.72–172.42) (51).

VII. RECOMENDACIONES

- Primera:** Se sugiere proseguir con estas Investigaciones de nivel básico para contribuir a la toma de decisiones en situaciones límite donde está comprometida la vida del paciente a raíz de un cuadro severo de COVID-19
- Segunda:** Ampliar la muestra de estudio a otros marcadores bioquímicos, en vista de que la revisión sistemática ha mostrado nuevas evidencias al respecto.

REFERENCIAS

1. Liu Y-C, Kuo R-L, Shih S-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* [Internet]. 2020 Aug;43(4):328–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
2. Krishna BSG, Krishna PP, Sankar VR, Raghu K, Kumar AS, Srikanth M, et al. Laboratory markers versus Ct severity score in predicting mortality in COVID 19. *Eur J Mol Clin Med* [Internet]. 2020;07(10):1824–31. Available from: https://ejmcm.com/article_6794.html
3. Silva J, Bratberg J, Lemay V. COVID-19 and influenza vaccine hesitancy among college students. *J Am Pharm Assoc* [Internet]. 2021 Nov;61(6):709-714.e1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8139529/>
4. Kaye AD, Cornett EM, Kallurkar A, Colantonio MM, Chandler D, Mosieri C, et al. Framework for creating an incident command center during crises. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2021 Oct;35(3):377–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.11.008>
5. Cabezas C. Pandemia de la COVID-19: Tormentas y retos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2020 Dec 10;37(4):603–4. Available from: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.6866>
6. NU. CEPAL. CELADE. Observatorio Demográfico América Latina y el Caribe 2020. Mortalidad por COVID-19: evidencias y escenarios [Internet]. Primera ed. Santiago: CEPAL; 2021. p. 59. Available from: <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/46640>
7. Antunez Muiños PJ, López Otero D, Amat-Santos IJ, López País J, Aparisi A, Cacho Antonio CE, et al. The COVID-19 lab score: an accurate dynamic tool to predict in-hospital outcomes in COVID-19 patients. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 30;11(1):9361. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88679-6>
8. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2020 Jan 2;14. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753466620937175>
9. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality

- due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 May 3;46(5):846–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
10. Accinelli RA, Zhang Xu CM, Ju Wang J-D, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2020 Apr 21;37(2):302–11. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v37n2/1726-4642-rins-37-02-302.pdf>
 11. Palacios Ramírez LE. Biomarcadores y radiografías como predictores de severidad en covid-19 en pacientes hospitalizados del Hospital Regional de Huacho, enero – febrero 2021 [Internet]. Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión; 2021. Available from: <http://repositorio.unjfsc.edu.pe/handle/UNJFSC/5011>
 12. Lopez-Lazaro AB, Aguilar-Murillo GM, Muñoz-Neciosup AP, Goicochea-Rios E. Hipoalbuminemia como predictor de mortalidad de sepsis por COVID-19. Hospital II Chocope, 2020. *Rev Fac Med Humana* [Internet]. 2021 Jan 12;21(1):12–8. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000100012&lng=es
 13. Robles Tapia AJ. Linfopenia como predictor de severidad en enfermedad causada por SARS- COV-2 [Internet]. Universidad Privada Antenor Orrego; 2021. Available from: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/7246>
 14. Luna Campos P de F. Factores clínicos, bioquímicos e imagenológicos predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19: un artículo de revisión narrativa [Internet]. Universidad Privada Antenor Orrego; 2021. Available from: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/7176>
 15. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021 Apr;156(7):324–31. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/abs/pii/S2387020621001194>
 16. Dolci A, Robbiano C, Aloisio E, Chibireva M, Serafini L, Falvella FS, et al.

- Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2021 Feb 23;59(2):433–40. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-1361/html>
17. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Fernandes CS, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2021 Mar;25(2):101569. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S1413867021000386>
 18. Macías-Muñoz L, Wijngaard R, González-de la Presa B, Bedini JL, Morales-Ruiz M, Jiménez W. Value of clinical laboratory test for early prediction of mortality in patients with COVID-19: the BGM score. *J Circ Biomarkers* [Internet]. 2021 Feb 8;10:1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7890680/>
 19. Vanhomwegen C, Veliziotis I, Malinverni S, Konopnicki D, Dechamps P, Claus M, et al. Procalcitonin accurately predicts mortality but not bacterial infection in COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Irish J Med Sci (1971 -)* [Internet]. 2021 Nov 16;190(4):1649–52. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7811155/pdf/11845_2020_Article_2485.pdf
 20. Feld J, Tremblay D, Thibaud S, Kessler A, Naymagon L. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020 Dec 13;42(6):773–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.13309>
 21. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) — United States, february 12–march 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Mar 27;69(12):343–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7725513/>
 22. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* [Internet]. 2020 May;109. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127067/>

23. Dietz L, Horve PF, Coil DA, Fretz M, Eisen JA, Van Den Wymelenberg K. 2019 Novel coronavirus (COVID-19) pandemic: Built environment considerations to reduce transmission. Gilbert JA, editor. *mSystems* [Internet]. 2020 Apr 28;5(2):1–13. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mSystems.00245-20>
24. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 19;382(12):1177–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001737>
25. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun;20(6):669–77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920302437>
26. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Jul;14(4):375–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871403X2030421X>
27. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Oct 7;36(7):1–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3319>
28. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* [Internet]. 2021 Jan 30;31(1):1–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2146>
29. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2020 Aug 17;57(6):389–99. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
30. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci* [Internet]. 2020 Aug;254(May):117788. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117788>

31. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb;395(10223):497–506. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301835>
32. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 May;55(5):2000524. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
33. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2021 Mar;170:1–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.011>
34. Velasco-Rodríguez D, Alonso-Dominguez J-M, Vidal Laso R, Lainez-González D, García-Raso A, Martín-Herrero S, et al. Development and validation of a predictive model of in-hospital mortality in COVID-19 patients. Zivkovic AR, editor. *PLoS One* [Internet]. 2021 Mar 4;16(3):e0247676. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7932507/pdf/pone.0247676.pdf>
35. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm* [Internet]. 2020;61(2):63–79. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v61n2/2340-9894-ars-61-02-63.pdf>
36. Ye J, Zhang X, Zhu F, Tang Y. Application of a prediction model with laboratory indexes in the risk stratification of patients with COVID-19. *Exp Ther Med* [Internet]. 2021 Jan 5;21(3):182. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7812582/>
37. Liu Z-M, Li J-P, Wang S-P, Chen D-Y, Zeng W, Chen S-C, et al. Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with COVID-19. *Int J Med Sci* [Internet]. 2020;17(16):2468–76. Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/c67b/7d2be2c119509cffd873918d6771b95e0ac4.pdf?_ga=2.192884778.1430490057.1623632439-1142964581.1621457205

38. Shang Y, Liu T, Wei Y, Li J, Shao L, Liu M, et al. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;24(December 2019):100426. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332889/pdf/main.pdf>
39. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 Mar 30;8(December 2019):1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8042162/pdf/fped-08-607647.pdf>
40. Leulseged TW, Hassen IS, Ayele BT, Tsegay YG, Abebe DS, Edo MG, et al. Laboratory biomarkers of COVID-19 disease severity and outcome: Findings from a developing country. Hasnain SE, editor. *PLoS One* [Internet]. 2021 Mar 15;16(3):e0246087. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246087>
41. Tabassum T, Rahman A, Araf Y, Ullah MA, Hosen MJ. Prospective selected biomarkers in COVID-19 diagnosis and treatment. *Biomark Med* [Internet]. 2021 Oct;15(15):1435–49. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm-2021-0038>
42. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi MLE, Pancani S, Semeraro V, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020 Apr 13;6(2):00260–2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00260-2020>
43. Letelier P, Encina N, Morales P, Riffo A, Silva H, Riquelme I, et al. Role of biochemical markers in the monitoring of Covid-19 patients. *J Med Biochem* [Internet]. 2021;40(2):115–28. Available from: <https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85115064754&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>
44. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* [Internet]. 2020 Dec 10;8(1):49. Available from:

- <https://link.springer.com/article/10.1186/s40560-020-00466-z>
45. Sami A. Alterations in biochemical markers of COVID-19 and using it as diagnostic and prognostic tools. *Glob J Public Heal Med* [Internet]. 2021;3(1):327–40. Available from: <https://www.gjphm.org/index.php/gjphm/article/view/83/45>
 46. Almeida AB de, Abrão JS, Luz TN, Delmoro ACL, Camilo FF, Oliveira CHS, et al. Marcadores bioquímicos na COVID-19: Uma revisão na literatura. *Res Soc Dev* [Internet]. 2021 Mar 6;10(3):e6310313045. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13045>
 47. Asghar MS, Haider Kazmi SJ, Ahmed Khan N, Akram M, Hassan M, Rasheed U, et al. Poor prognostic biochemical markers predicting fatalities caused by COVID-19: A retrospective observational study from a developing country. *Cureus* [Internet]. 2020 Aug 5;12(8):1–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7474562/pdf/cureus-0012-00000009575.pdf>
 48. 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 Nov 2;11(6):740–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8604495/>
 49. Núñez I, Priego-Ranero AA, 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. *Clin Immunol* [Internet]. 2021 Apr;225(February):108682. Available from: <https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85100485559&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=%2522Biochemical+marker%2522&st2=predictors+of+severity&sid=35435af5089efc3231359aab30d0ff0b&sot=b&sdt=b&sl=98&s=%2528TITLE-ABS-KEY%2528%252>
 50. 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* [Internet]. 2021 Jan 1;53(1):410–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7935117/>

51. 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 Oct 29;9(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624589/>
52. Majidpoor J, Mortezaee K. Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021 Jan;145. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8585600/>
53. 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* [Internet]. 2021 Nov 22;1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8610616/>
54. 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 Oct 25;11(October). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8573222/>
55. 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 Oct 1;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&sot=b&sdt=b&sl=93&s=%28TITLE-AB>
56. 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. Available from: <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
57. 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* [Internet]. 2021 Jan;137(January). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522034/>
 58. Maksane S, Bangar M, Khillare S, Chalak A, Nadkar M. Biochemical markers in patients with mild and severe COVID-19 infection. *JK Sci* [Internet]. 2021;23(2):64–7. Available from: <https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85117242168&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>
 59. 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 Jul;11. Available from: <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>
 60. Rutledge AC, Choi Y-H, Karp I, Bhayana V, Stevic I. Biochemistry tests in hospitalized COVID-19 patients: Experience from a Canadian tertiary care centre. *Clin Biochem* [Internet]. 2021 Sep;95(May):41–8. Available from: <https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85106586136&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>
 61. Lokwani DP, Yadav BS, Bharti S, Gupta V, Toppo Neelam. Evaluation of hematological, coagulation and inflammatory biomarker's role in predicting the severity of disease in patients with COVID-19, admitted in designated

- COVID-19 hospital of central India. Indian J Pathol Microbiol [Internet]. 2021;64(4):735–40. Available from: <https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85120572436&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>
62. Ghweil AA, Hassan MH, Mohamed AK, Mohamed AO, Mohammed HM, Abdelazez AA, et al. Characteristics, Outcomes and indicators of severity for COVID-19 among sample of ESNA quarantine hospital's patients, Egypt: A Retrospective Study. Infect Drug Resist [Internet]. 2020 Jul;13:2375–83. Available from: <https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85088019489&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=%2522Biochemical+marker%2522&st2=predictors+of+severity&sid=35435af5089efc3231359aab30d0ff0b&sot=b&sdt=b&sl=98&s=%2528TITLE-ABS-KE>
63. 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 Jan 25;1–3. Available from: <https://www-scopus-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=%2528TITLE-ABS-KE>
64. Alcántara-Alonso E, Molinar-Ramos F, González-López JA, Alcántara-Alonso V, Muñoz-Pérez MA, Lozano-Nuevo JJ, et al. High triglyceride to HDL-cholesterol ratio as a biochemical marker of severe outcomes in COVID-19 patients. Clin Nutr ESPEN [Internet]. 2021 Aug;44:437–44. Available from: <https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85106380481&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=%2522Biochemical+marker%2522&st2=predictors+of+severity>

- y&sid=35435af5089efc3231359aab30d0ff0b&sot=b&sdt=b&sl=98&s=%2528TITTLE-ABS-KE
65. Gemcioglu E, Davutoglu M, Catalbas R, Karabuga B, Kaptan E, Aypak A, et al. Predictive values of biochemical markers as early indicators for severe COVID-19 cases in admission. *Future Virol* [Internet]. 2021 May;16(5):353–67. Available from: https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85106952482&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=%22Biochemical+marker%22&st2=%22predictors+of+severity%22&searchTerms=Covid-19+patients%3F%21%22*%24&sid=c991c7fcd411e02b49af52ced
 66. Phan F, Boussouar S, Lucidarme O, Zarai M, Salem J-E, Kachenoura N, et al. Cardiac adipose tissue volume and IL-6 level at admission are complementary predictors of severity and short-term mortality in COVID-19 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2021 Dec 12;20(1):165. Available from: https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85113177737&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=interleukin-6&st2=%22Predictors+of+severity%22&searchTerms=Covid-19+patients%3F%21%22*%24&sid=5612000c877a6e7e284d09461cc11774&sot
 67. Gonçalves F, Besen B, Lima C, Corá A, Pereira A, Perazzio S, et al. Use and misuse of biomarkers and the role of D-dimer and C-reactive protein in the management of COVID-19: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clinics* [Internet]. 2021;2(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34909913/>
 68. Vidal-Cevallos P, Higuera-De-La-Tijera F, Chávez-Tapia NC, Sanchez-Giron F, Cerda-Reyes E, Rosales-Salyano VH, et al. Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico: a multi-centre retrospective cohort study. *Ann Hepatol* [Internet]. 2021 Sep;24:100338. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S1665268121000375>
 69. Gutmann C, Khamina K, Theofilatos K, Diendorfer AB, Burnap SA,

- Nabeebaccus A, et al. Association of cardiometabolic microRNAs with COVID-19 severity and mortality. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2021 Nov 10;44:1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755842/>
70. 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. Available from: <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>
71. 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 Sep 18;58(5):520–7. Available from: <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>
72. Khalid A, Ali Jaffar M, Khan T, Abbas Lail R, Ali S, Aktas G, et al. Hematological and biochemical parameters as diagnostic and prognostic markers in SARS-COV-2 infected patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis. *Hematology* [Internet]. 2021 Jan 1;26(1):529–42. Available from: <https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85111870719&origin=resultslist&sort=r-f&src=s&st1=Biochemical+marker&st2=Covid-19+patients&sid=ec03145815918b26605622493cd33a3b&sot=b&sdt=b&sl=72&s=%28TITLE-ABS-KEY%28Biochemical+mar>
73. Alroomi M, Rajan R, Omar AA, Alsaber A, Pan J, Fatemi M, et al. Ferritin level: A predictor of severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients.

- Immunity, Inflamm Dis [Internet]. 2021 Dec 26;9(4):1648–55. Available from: <https://www-scopus-com.unmsm.lookproxy.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85113414049&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=Ferritin&st2=Predictors+of+severity&sid=968538a80d72f946d4294e2d303c4e84&sot=b&sdt=b&sl=67&s=%28TITLE-ABS-KEY%28Ferritin%29+AND+TI>
74. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, Beyoglu R, Oskay A, Seyit M, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 Feb;40(January):55–9. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/abs/pii/S0735675720311426>
 75. Ahmed S, Ansar Ahmed Z, Siddiqui I, Haroon Rashid N, Mansoor M, Jafri L. Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study. *Ann Med Surg* [Internet]. 2021 Mar;63(February):102163. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S204908012100114X>
 76. 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 Sep;43(March):100922. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S205229752100086X>
 77. Farasani A. Biochemical role of serum ferritin and d-dimer parameters in COVID-19 diagnosis. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2021 Dec;28(12):7486–90. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S1319562X21007282>
 78. Vaquero-Roncero LM, Sánchez-Barrado E, Escobar-Macias D, Arribas-Pérez P, González de Castro R, González-Porras JR, et al. C-Reactive protein and SOFA scale: A simple score as early predictor of critical care requirement in patients with COVID-19 pneumonia in Spain. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* [Internet]. 2021 Nov;68(9):513–22. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S2341192921001463>
 79. Pieri M, Ciotti M, Nuccetelli M, Perrone MA, Calìò MT, Lia MS, et al. Serum

- amyloid A protein as a useful biomarker to predict COVID-19 patients severity and prognosis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021 Jun;95(January):107512. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S156757692100148X>
80. Mir SM, Tahamtan A, Nikoo HR, Arabi MS, Moradi AW, Ardakanian S, et al. Evaluation of biochemical characteristics of 183 COVID-19 patients: A retrospective study. *Gene Reports* [Internet]. 2022 Mar;26(July 2021):101448. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S2452014421004325>
 81. Caillard S, Chavarot N, Francois H, Matignon M, Snanoudj R, Tourret J, et al. Clinical utility of biochemical markers for the prediction of COVID-19–related mortality in kidney transplant recipients. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2021 Oct;6(10):2689–93. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S2468024921012948>
 82. Luporini RL, Pott-Junior H, Di Medeiros Leal MCB, Castro A, Ferreira AG, Cominetti MR, et al. Phenylalanine and COVID-19: Tracking disease severity markers. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021 Dec;101(PA):108313. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S1567576921009498>
 83. Alfadda AA, AlKhowaiter M, Alotaibi N, Alayed K, Alzahrani M, Binkhamis K, et al. Clinical and biochemical characteristics and outcomes of suspected COVID-19 hospitalized patients: RT-PCR swab positive and negative comparison. *J Infect Public Health* [Internet]. 2021 Nov;14(11):1623–9. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S1876034121002756>
 84. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Aug;56(2):106051. Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S0924857920302211>
 85. Hussein AM, Taha ZB, Gailan Malek A, Akram Rasul K, Qasim Hazim D, Jalal Ahmed R, et al. D-Dimer and Serum Ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *Mater Today Proc* [Internet]. 2021

Apr; Available from: <https://www-sciencedirect-com.unmsm.lookproxy.com/science/article/pii/S2214785321028583>

ANEXOS

Anexo 1: Tabla de operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
Marcadores bioquímicos para COVID-19	Cualquier compuesto bioquímico como un antígeno, anticuerpo, enzima anormal u hormona que esté suficientemente alterado en el paciente con COVID-19 y que sirve como ayuda para diagnosticar o predecir la susceptibilidad a la enfermedad.	Se considerará 4 marcadores bioquímicos séricos: 1) Procalcitonina 2) Dímero-D 3) Ferritina 4) Interleucina-6	Valores referenciales normales PCT: $\leq 0,5$ ng/ml DD: ≤ 500 ng/ml (0,5 μ /ml) FT: 12–300 ng/ml (varones) 12–200 ng/ml (mujeres) IL-6: <5 pg/ml	Cualitativa Nominal
COVID-19 severo	Enfermedad respiratoria aguda y grave	- SatO ₂ $<$ o igual a 93% - PaO ₂ /FiO ₂ $<$ o igual a 300 - Frecuencia respiratoria >30 rpm - Compromiso pulmonar $> 50\%$ predominantemente tipo consolidación (NIH)	--	Cuantitativa Continua