

UNIVERSIDAD DE GRANADA

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



“EVALUACIÓN DE LA ELEVACIÓN DE PROCALCITONINA DURANTE  
LA ESTANCIA EN UCI Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD EN  
PACIENTES INGRESADOS EN UCI POR COVID 19 CON AFECTACIÓN  
RESPIRATORIA. UN ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO  
MULTICÉNTRICO”

**Tesis doctoral presentada por Rosa María Pérez Manrique, Licenciada en  
Medicina, por la que opta a Doctor por la Universidad de Granada.**

Programa de Doctorado: MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

Director de la Tesis Doctoral:

Dr. D. Eduardo Aguilar Alonso

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Rosa María Pérez Manrique  
ISBN: 978-84-1195-144-9  
URI: <https://hdl.handle.net/10481/89428>

A mi familia, por no soltarme nunca de la mano.

Entre día y noche no hay pared...



# AGRADECIMIENTOS

Llegado el momento de finalización de la tesis doctoral, aprecio lo afortunada que soy porque necesitaría mucho tiempo y espacio para agradecer a todas las personas que me han ayudado a lo largo de toda mi vida. Aún así, intentaré ser breve, ya que hay gente de la cual no puedo ni quiero olvidarme:

En primer lugar, quiero agradecer a dos de las personas más importantes en mi vida, mis padres, Juan y María del Carmen, quienes me impulsan a ser mejor cada día. Gracias por vuestra paciencia, apoyo y cariño.

A mi hermana María del Carmen, a la que quiero y admiro a partes iguales por su multitud de virtudes. Gracias por brindarme apoyo incondicional haciéndome reaccionar cuando pensaba que no podía seguir.

A mis sobrinos, Paula y Lucas, por transmitirme tanta alegría y ser faros de luz. Espero servirle de ejemplo de que todo en la vida se puede lograr con trabajo y esfuerzo.

A mis profesores, ya que les debo mis conocimientos los cuales llevaré de por vida. Gracias por vuestro interés y dedicación.

A la Universidad de Zaragoza, la cual me permitió comenzar mi andadura en este camino, a la Universidad de Córdoba que me ayudó a continuarlo y a la Universidad de Granada, con la que he conseguido llegar al final de este proceso.

A mis amigos, que siempre han estado animándome en este proyecto que ahora termina.

A los Doctores Ricardo Rivera Fernández y Mariana Fátima Fernández Cabrera, piezas fundamentales para mí en el desarrollo de esta tesis doctoral. Gracias por creer y confiar en este proyecto ayudándome siempre que he necesitado.

Al personal de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Montilla (Córdoba), en especial al Dr. Emilio del Campo Molina, por ayudarme a conseguir los retos que tengo en mente.

Por último al Dr. Eduardo Aguilar Alonso, gran amigo, excepcional intensivista y mejor persona, sin el cual nunca hubiera sido posible realizar esta tesis. Muchas gracias por hacer tanto de forma desinteresada creyendo en mí. Algún día espero poder saber agradecerte todo como es debido.

Finalmente, quiero mostrar mi agradecimiento a todas las personas que han contribuido al proceso de realización de esta tesis. También quiero agradecer a todas aquellas personas que no creyeron en mí, ya que con su actitud lograron que cogiese más impulso para seguir y continuar con más insistencia y perseverancia.



# ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS UTILIZADOS EN ESTA TESIS

## DOCTORAL

- Abs: Anticuerpos.
- ACE-2: Enzima convertidora de angiotensina-2.
- ADN: Ácido desoxirribonucleico.
- Ag: Antígeno.
- AutoAbs: Autoanticuerpos.
- AKIN: Acute Kidney Injury Network.
- ALT: Alanina amino transferasa.
- APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health disease Classification System II score.
- ARN: Ácido ribonucleico.
- ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.
- AST: Aspartato transaminasa.
- "Boot": Bootstrapping.
- CK: Creatin quinasa.
- CcCoV: Coronavirus del resfriado común.
- CLIA: Inmunoensayo quimioluminiscente.
- CoV: Coronavirus.
- COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019.
- CRISPR: Reconocimiento de ácidos nucleicos basados en las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas.
- CT: Ciclos de umbral de positividad.
- ELISA: Ensayo inmunoenzimático.
- ESCIM: Sociedad Europea de Medicina Intensiva.
- FLISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a fluorescencia.
- HCoV: Coronavirus humanos.
- HE: Hemaglutinina-esterasa.
- IA: Amplificación isotérmica.
- IFN: Interferón.
- IL: Interleuquina.



- IG: Inmunoglobulina.
- IPPV: Intermittent Positive Pressure Ventilation.
- Kb: Kilobyte.
- LDH: Lactato deshidrogenasa.
- LFA: Ensayo de flujo lateral.
- LRA: Lesión renal aguda.
- MDRD: Estimación filtrado glomerular.
- MERS-CoV: Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio.
- M<sup>pro</sup>: Proteasa principal similar a 3C.
- NGS: Secuenciación de próxima generación.
- NO: Óxido nítrico.
- Nsps: No - proteínas estructurales.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- OR: Odds ratio.
- ORL: Otorrinolaringología.
- PA: Posteroanterior.
- Pa/Fi: Cociente entre la presión parcial de O<sub>2</sub> y la fracción inspirada de O<sub>2</sub>.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PCR: Reacción cadena polimerasa.
- PCT: Procalcitonina.
- PL<sup>pro</sup>: Proteinasa similar a la papaína.
- POCT: Pruebas en el punto de atención.
- "Rcmdr": R commander.
- RIFLE: Risk Injury Failure Loss End-stage renal disease.
- ROC: Curva Receiver Operating Characteristic.
- RT: Transcriptasa inversa.
- RT-qPCR: Transcripción inversa cuantitativa PCR cuantitativa de transcripción inversa.
- RTLAMP: Reverse transcription con amplificación isotérmica mediada por bucle.
- SARS: Síndrome respiratorio agudo severo.
- SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2.
- SCCM: Sociedad americana de Cuidados Intensivos.
- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio del adulto.

- SOFA: Sequential organ failure assessment score.
- SPR: Resonancia superficial.
- SRA: Sistema renina angiotensina.
- TC: Tomografía computarizada.
- TLR: Receptor Toll-Like.
- TNF: Factor de necrosis tumoral.
- UCI: Unidad de cuidados intensivos.
- VIRTUS: Viral Transcript Usage Sensor.



# ÍNDICE

## INTRODUCCIÓN

1. Características generales de los coronavirus	1
2. Patogénesis de los coronavirus	9
3. Periodo de vida de los coronavirus	10
4. Características generales de SARS Cov 2	13
4.1. Patogénesis y fisiopatología de SARS CoV 2	14
4.1.1. Influencia de SARS COV 2 en el sistema renina-angiotensina	20
4.1.2. Influencia de SARS COV 2 en el sistema respiratorio.	21
4.1.3. Influencia de SARS COV 2 en el sistema cardiovascular	24
4.1.4. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema sanguíneo	25
4.1.5. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema nervioso central	26
4.1.6. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema gastrointestinal	26
4.1.7. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema hepatobiliar	27
4.1.8. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema renal	27
4.1.9. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema endocrino	27
4.2. Epidemiología de SARS – Cov-2	28
4.2.1. Distribución geográfica	28
4.2.2. Difusión	29
4.2.3. Tiempo de infecciosidad y eliminación viral	30
4.2.4. Riesgo de transmisión en relación al tipo de exposición	30
4.2.5. Transmisión asintomática o presintomática	31
4.2.6. Período de incubación	32
4.2.7. Respuestas inmunitarias después de la infección	32
4.3. Clínica presentada a raíz de infección por SARS-Cov-2 y curso clínico	33
4.3.1. Manifestaciones clínicas a nivel renal	36

4.3.2. Manifestaciones clínicas a nivel hepático	41
4.3.3. Manifestaciones clínicas a nivel cardiovascular	42
4.3.4. Manifestaciones clínicas a nivel trombótico	44
4.3.5. Manifestaciones clínicas a nivel gastrointestinal	44
4.3.6. Manifestaciones clínicas a nivel neurológico	44
4.3.7. Manifestaciones clínicas a nivel cutáneo	45
4.3.8. Manifestaciones clínicas a nivel otorrinolaringológico	46
4.4. Evaluación diagnóstica de SARS-COV-2	46
4.4.1. Detección molecular	46
4.4.2. Detecciones basadas en Radiología	54
5. Influencia de la procalcitonina y enfermedad por COVID	57
5.1. Definición	57
5.2. Fisiopatología	58
5.3. Funciones biológicas	59
5.4. Función de la procalcitonina como biomarcador infeccioso	60
5.5. Métodos de cuantificación de procalcitonina	65
5.6. Relación niveles de procalcitonina y gravedad de COVID	68
HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN	72
OBJETIVOS	
1. Objetivo principal	74
2. Objetivos secundarios	74
PACIENTES Y MÉTODOS	75
1. Diseño del estudio	75
2. Población de estudio	75
2.1. Criterios de inclusión	75
2.2. Criterios de exclusión	75

3. Reclutamiento	75
4. Recolección de datos	76
5. Análisis de datos	77
6. Búsqueda bibliográfica	77
7. Métodos de redacción y estilo	78
RESULTADOS	
1. Características de los pacientes	79
1.1. Edad	80
1.2. Sexo	81
1.3. Comorbilidad asociada	82
1.4. Escalas de gravedad	82
1.5. Estancia media	83
1.6. Diagnóstico de infección por SARS Cov 2	84
1.7. Diagnóstico por imagen	85
1.8. Días de ventilación mecánica y relación Pafi	85
1.9. Perfil analítico en el momento del ingreso	86
1.10. Tratamiento inicial recibido por los pacientes	87
1.11. Evolución de los pacientes	87
2. Análisis de los valores de PCT durante la estancia en la UCI	88
2.1. Relación entre la elevación de la PCT al ingreso y la mortalidad	90
2.2. Relación entre la elevación de la PCT en el 3er día de ingreso y mortalidad	92
2.3. Relación entre mortalidad con PCT elevada y SOFA en los últimos días de estancia en UCI	94
2.3.1. Evaluación del último día de ingreso en la UCI	95
2.3.2. Evaluación dos días antes del alta de la UCI	96
2.3.3. Evaluación cinco días antes del alta de la UCI	98

2.4. Relación entre la causa precipitante de mortalidad y elevación de PCT en los últimos días	99
2.5. Representación gráfica de los valores de PCT durante la estancia en la UCI	99
DISCUSIÓN	
1. Características demográficas, clínicas y analíticas basales de los pacientes ingresados en UCI por patología respiratoria con COVID 19	103
2. Evolución de los datos analíticos durante la estancia en UCI	106
3. Relación entre mortalidad y valores de procalcitonina en los pacientes ingresados en UCI por SARS Cov 2	107
4. Limitaciones	110
CONCLUSIONES	112
ANEXOS	113
BIBLIOGRAFÍA	117





# INTRODUCCIÓN

## 1. Características generales de los Coronavirus.

Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales. A finales del año 2019, fue identificado un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad en la provincia china de Hubei, con propagación rápida, desencadenando una epidemia en China, con un número elevado de casos a nivel mundial<sup>1</sup>. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud realizó la designación de la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019. El virus que causa el COVID-19 es denominado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2); anteriormente, se denominaba 2019-nCoV<sup>1</sup>.

Los coronavirus constituyen una gran familia de virus de ARN de cadena positiva monocatenarios que poseen una envoltura de tamaño mediano de carácter lipídico con nombre derivado de la apariencia de corona en la micrografía electrónica. Esto es provocado por la presencia de la proteína Spike (proteína S), que está empaquetada en la membrana viral causando la unión al receptor de las células a las que infecta<sup>1,2</sup>.

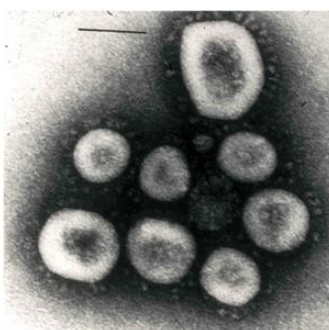


Imagen de grupo de partículas de coronavirus, teñidas negativamente con ácido fosfotúngstico (PTA). Se observa alguna variación en el tamaño, pero la forma es relativamente uniforme. Ampliación 144.000x. Reproducido con permiso de: McIntosh K, Dees JH, Becker WB, et al. Recuperación en cultivos de órganos traqueales de nuevos virus de pacientes con enfermedades respiratorias. Proc Natl Acad Sci USA. 1967; 57:933. Copyright © 1967 Kenneth McIntosh, MD.

Forman parte de una familia dentro de la orden Nidovirales, siendo virus que al replicarse utilizan un conjunto anidado de ARNm, dentro de la familia Coronaviridae.

Esta familia de coronavirus se clasifica en cuatro géneros debido a su estructura genética: coronavirus alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus humanos (HCoV) pertenecen a estos géneros: coronavirus alfa (HCoV-229E y HCoV-NL63) y coronavirus beta (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio [MERS-CoV], coronavirus agudo grave del síndrome respiratorio [SARS-CoV]), y SARS-CoV-2<sup>3,4</sup>.

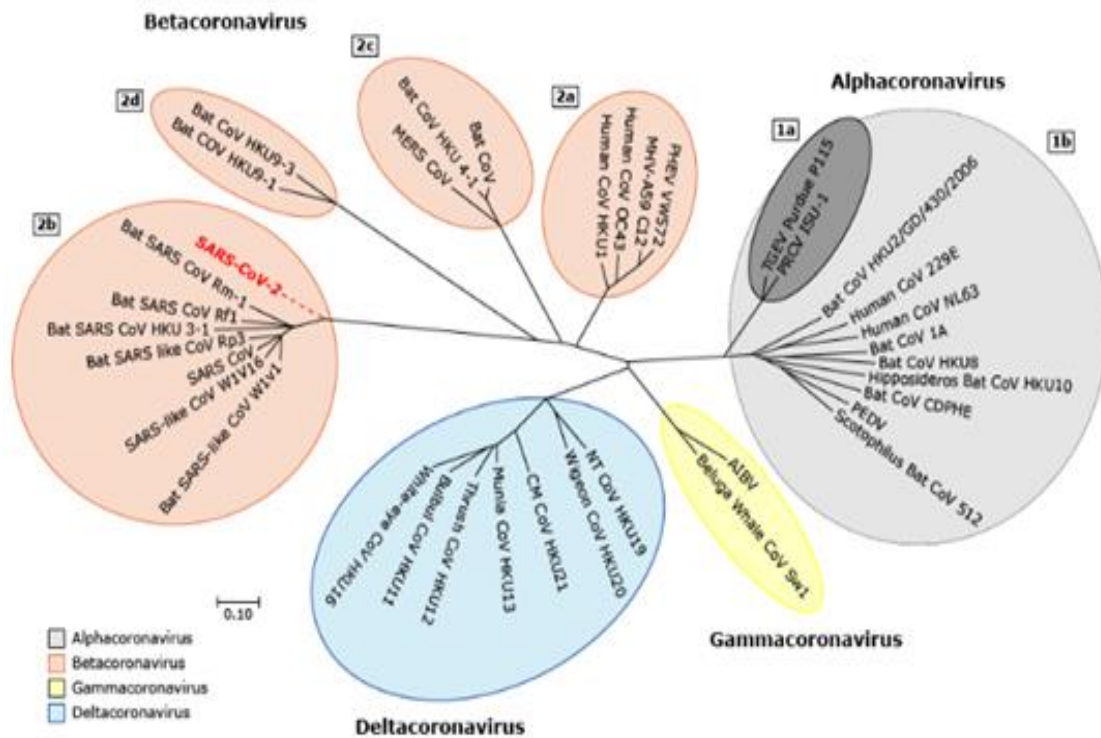


Imagen de árbol filogenético de coronavirus. Los virus se agrupan en cuatro géneros (se muestra el prototipo): Alphacoronavirus (gris), betacoronavirus (naranja claro), gammacoronavirus (amarillo) y deltacoronavirus (azul claro). Los grupos de subgrupos están nombrados como 1a y 1b para el alfacoronavirus y 2a, 2b, 2c y 2d para el betacoronavirus. Este árbol está basado en los árboles que se han publicado de Coronaviridae y que es reconstruido con secuencias de la región codificadora de polimerasa de ARN dependiente de ARN completa de los coronavirus representativos. Imagen tomada de Shereen MA, Khan S, Kazmi A, et al. Infección por COVID-19: origen, transmisión y características de los coronavirus humanos. JAdvRes 2020; 24:91. Reproducido con permiso de: Muhammad Adnan Shereen, Suliman Khan, Abeer Kazmi, et al. Copyright © 2020 Shareen MA, Khan S, Kazmi A, et al.

Los coronavirus tienen los genomas de ARN viral de mayor tamaño de los conocidos, con una longitud de 27 a 32 kb. La membrana derivada del huésped presenta segmentos de glicoproteína y envuelve rodeando al genoma, que está encapsulado en una nucleocápside helicoidal con forma esférica en la partícula del virus<sup>3,4</sup>.

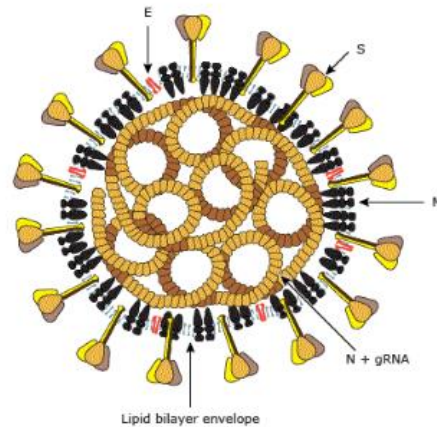


Imagen que muestra las principales proteínas estructurales del virión del coronavirus. S: proteína espiga; M: proteína de membrana; E: proteína de la envoltura; N: proteína de la nucleocápside. Reproducido con permiso de: Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. En: Fields Virology, 6ª edición, Knipe DM, Howley PM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 2013. Copyright © 2013 Lippincott Williams & Wilkins.

La replicación del ARN viral es producida en el citoplasma del huésped mediante un mecanismo en el que la ARN polimerasa se fusiona a una secuencia líder y luego se separa realizando múltiples uniones en numerosas ubicaciones, garantizando la producción de moléculas de ARNm con extremos 3' comunes<sup>3,4</sup>.

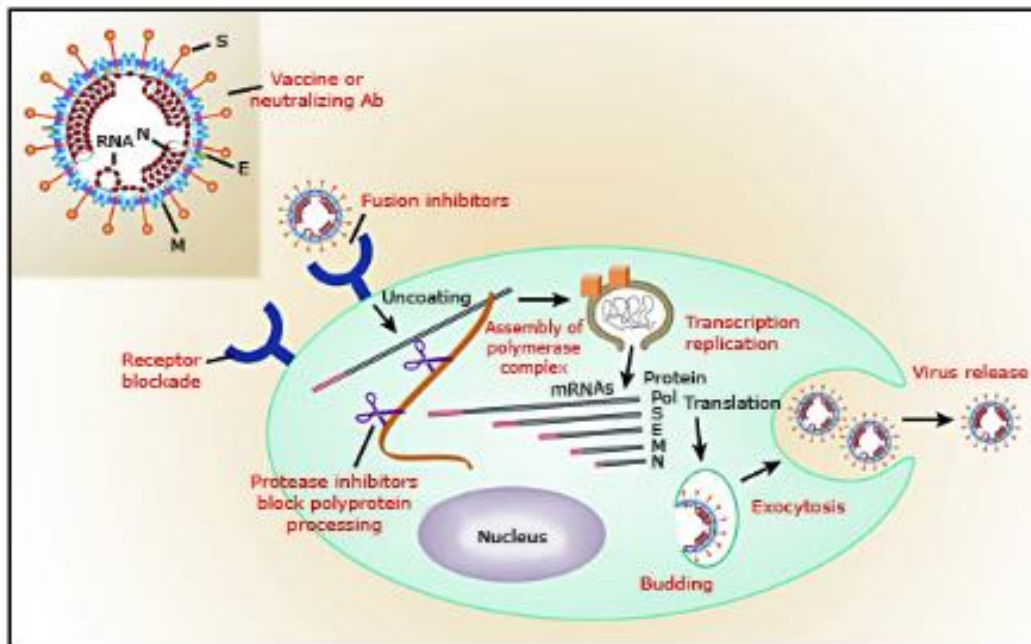


Imagen replicación coronavirus. Pasos en la replicación del coronavirus que son objetivos potenciales para medicamentos antivirales y vacunas. El bloqueo del receptor del virus específico en la superficie de la célula huésped por parte de anticuerpos monoclonales u otros ligandos puede impedir la entrada del virus. Los cambios conformacionales inducidos por el receptor en la proteína S pueden bloquearse

mediante péptidos que inhiben la fusión de membranas y la entrada del virus. La poliproteína de la proteína replicasa se escinde en unidades funcionales mediante proteinasas codificadas por virus. Los inhibidores de la proteasa pueden bloquear la replicación. La polimerasa funciona en un complejo único unido a la membrana en el citoplasma, y el ensamblaje y las funciones de este complejo son posibles dianas farmacológicas. Los ARNm virales producidos por transcripción discontinua se muestran en el citoplasma con la proteína que cada uno codifica indicada a la derecha. La secuencia líder común de 70 bases de longitud en el extremo 5' de cada ARNm se muestra en rojo. La gemación y la exocitosis son procesos esenciales para la replicación del virus que pueden ser objetivos para el desarrollo de fármacos antivirales. M: proteína de membrana requerida para la gemación del virus; S: glicoproteína de espiga viral que tiene actividades de unión a receptor y fusión de membrana; E: proteína de membrana pequeña que desempeña un papel en el ensamblaje del coronavirus; N: fosfoproteína de la nucleocápside asociada con el ARN viral dentro del virión. Reproducido con permiso de: Holmes KV. SARS coronavirus: un nuevo desafío para la prevención y la terapia. *J Clin Invest* 2003; 111:1605. Copyright©2003 Sociedad Americana para la Investigación Clínica.

En situaciones de epidemia, los coronavirus del resfriado común (ccCoV) son causantes de hasta el 30% de las infecciones del tracto respiratorio superior en adultos teniendo un papel notorio en las infecciones respiratorias graves en niños. Es posible que ciertos ccCoV causen gastroenteritis aguda con diarrea en niños<sup>4, 5, 6, 7</sup>.

Desde el inicio de la situación pandémica de la pandemia en Wuhan, ha sido descrita una extensa cohorte de sintomatología clínica relacionada con la infección causada por SARS-CoV-2, con clínica de carácter respiratorio, cardíaco, digestivo, dermatológico, neurológico y nefrológico<sup>9</sup>. La gravedad de las manifestaciones clínicas presenta un amplio espectro, existiendo desde formas asintomáticas a otras extremadamente graves y complicadas, con necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y fallecimiento de los pacientes a causa de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>10</sup>.

La organización del genoma para un CoV está formada por 5'-líder-UTR-replicasa/transcriptasa-punta, (S)-envoltura, (E)-membrana, (M)-nucleocápside, (N)-3'UTR-poli (A) cola. La 5'UTR (región no traducida) y la 3'UTR colaboran en interacciones inter e intramoleculares, precisas para las interacciones ARN-ARN y la unión de proteínas virales y celulares. ORF1a y ORF1b se establecieron en los primeros dos tercios del genoma de ARN y produjeron poliproteína replicasa/transcriptasa que es capaz de experimentar actividad autoproteolítica ayudada por la proteinasa similar a la papaína (PL pro) y la proteasa principal similar a 3C (3CLpro o M<sup>pro</sup>) para la formación de 16 no - proteínas estructurales (nsps). M<sup>pro</sup> es la primera proteína que escinde la poliproteína replicasa para la generación de enzimas virales maduras,

mediando en la maduración de nsps, necesarios para el ciclo de vida del virus en las células huésped. Debido a esta razón, PL<sup>pro</sup> y M<sup>pro</sup> se han sugerido como objetivos potenciales en el desarrollo de fármacos contra HCoV. El genoma del SARS-CoV tradujo 8 genes accesorios (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b y 9b) y queda por establecer el número de proteínas funcionales en el SARS-CoV-2, pero según un estudio previo sobre el SARS-CoV, se ha augurado el SARS-CoV-2 con la traducción de 4 proteínas estructurales y de 6 a 9 proteínas accesorias. La sustitución de aminoácidos conservada permaneció establecida en el dominio RBD de la proteína S del SARS-CoV-2, que se consideró de vital importancia en el SARS-CoV. Es importante añadir que el material genómico de HCoV es susceptible al proceso de recombinación que se ha asociado de forma directa con el establecimiento de virulencia alterada en nuevas cepas de HCoV<sup>11</sup>.

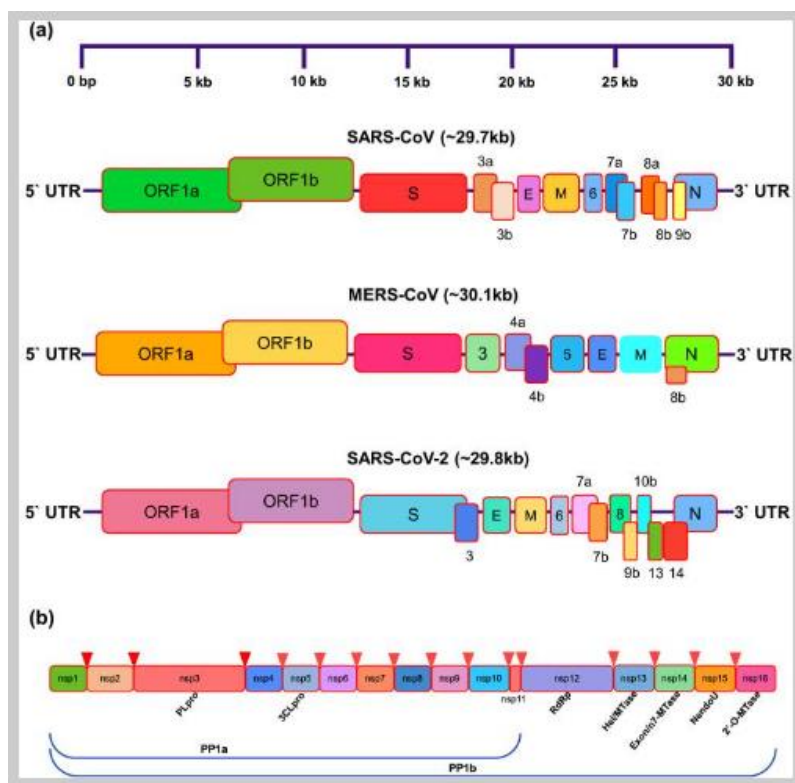


Imagen de organización de genoma y dominios funcionales en el genoma de SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Imagen extraída de Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020 Nov; 85:104502. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104502.

El genoma recopila cuatro o cinco proteínas estructurales, S, M, N, HE y E. HCoV-229E, HCoV-NL63 y el coronavirus del SARS tienen cuatro genes que codifican las proteínas S,

M, N y E, mientras que HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 contienen un quinto gen que codifica la proteína HE<sup>12</sup>.

La proteína de pico (S) es proyectada a través de la envoltura viral y forma los picos característicos en la "corona" del coronavirus. Se encuentra muy glicosilada, formando un homotrímero y media la unión del receptor y la fusión con la membrana de la célula huésped. Los antígenos que estimulan los anticuerpos neutralizantes, objetivos de los linfocitos citotóxicos, se encuentran en la proteína S<sup>13</sup>.

La proteína de membrana (M) presenta un dominio N-terminal corto que se proyecta sobre la superficie externa de la envoltura, dejando un extremo C largo dentro de la envoltura, teniendo un papel vital en el ensamblaje viral<sup>14</sup>.

La proteína de la nucleocápside (N) está asociado con el genoma de ARN para constituir la nucleocápside. Parece estar involucrado en la regulación de la síntesis de ARN viral interactuando con la proteína M durante la gemación del virus<sup>14, 15</sup>. Se han identificado linfocitos T citotóxicos que son capaces de reconocer porciones de la proteína N<sup>16</sup>.

La glicoproteína hemaglutinina-esterasa (HE) está solamente en los betacoronavirus, HCoV-OC43 y HKU1. El resto de hemaglutinina se fusiona con el ácido neuramínico en la superficie de la célula huésped, permitiendo la adsorción inicial del virus a la membrana. La esterasa escinde los grupos acetilo del ácido neuramínico. Los genes HE de los coronavirus tienen homología de secuencia con la glicoproteína C HE de la influenza y pueden evidenciar una recombinación precoz entre los dos virus<sup>17</sup>.

La proteína de la envoltura pequeña (E) cede su terminal C en el interior de la envoltura y se extiende por la envoltura y proyecta su terminal N hacia el interior. Tiene una función desconocida, aunque, en el SARS-CoV, la proteína E junto con M y N son imprescindibles para el correcto ensamblaje y liberación del virus<sup>18</sup>.

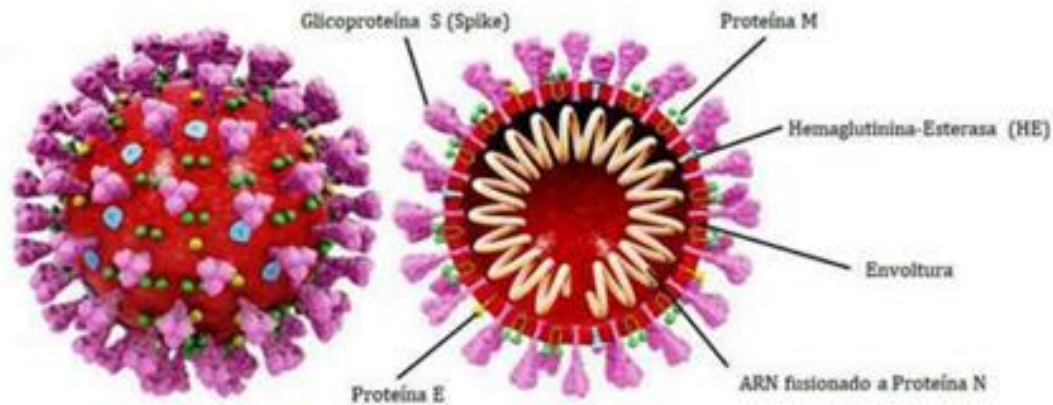


Imagen de estructura de coronavirus. En la parte central del virus se muestra el genoma ARN ligado a la nucleoproteína (N); en la zona periférica encontramos los trímeros de la glicoproteína S, así como los dímeros de HE, con la compañía de las proteínas de membrana (M) y de envoltura. Imagen extraída de Maguiña Vargas, Ciro, Gastelo Acosta, Rosy, & Tequen Bernilla, Arly. (2020). El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Revista Médica Herediana, 31(2), 125-131.

Los coronavirus están muy extendidos entre las aves y los mamíferos, albergando los murciélagos la mayoría de los genotipos<sup>19</sup>. Los coronavirus animales y humanos se dividen en cuatro géneros distintos<sup>3,4</sup>. Siete serotipos de coronavirus están asociados con enfermedades en humanos: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV.

El género alfacoronavirus incluye dos especies de virus humanos, HCoV-229E y HCoV-NL63. HCoV-229E, como varios alfacoronavirus animales, utiliza aminopeptidasa N como receptor principal<sup>20</sup>. Por el contrario, HCoV-NL63, como SARS-CoV y SARS-CoV-2 (betacoronavirus), emplea la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2)<sup>21</sup>. Los alfacoronavirus animales importantes son el virus de la gastroenteritis transmisible de los cerdos y el virus de la peritonitis infecciosa felina, habiendo varios coronavirus de murciélago relacionados entre los alfacoronavirus.

HCoV-OC43 y HCoV-HKU1, presentan actividad hemaglutinina-esterasa y utilizan probablemente residuos de ácido siálico como receptores<sup>22</sup>. Este género contiene varios virus de murciélago, MERS-CoV<sup>23, 24</sup>, SARS-CoV y SARS-CoV-2, aunque los tres últimos son genéticamente algo distantes de HCoV-OC43 y HCoV-HKU1.

Los betacoronavirus animales notorios son el virus de la hepatitis del ratón, un modelo de laboratorio para la hepatitis viral y para la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, y el coronavirus bovino, un virus que causante de diarrea. El coronavirus bovino es tan similar al HCoV-OC43 que los dos virus se fusionaron en una sola especie denominada betacoronavirus 1<sup>25</sup>. Se cree que HCoV-OC43 saltó de un huésped animal a otro en 1890<sup>26</sup>.

El género gammacoronavirus contiene mayoritariamente coronavirus aviáres, siendo el más importante el virus de la bronquitis infecciosa aviárica, un patógeno veterinario que provoca enfermedades del tracto respiratorio y reproductivo.

El género deltacoronavirus contiene coronavirus aviáres hallados en varias especies de pájaros cantores.

Ninguno de los coronavirus humanos del resfriado común (HCoV-OC43, HCoV-NE63, HCoV-HKU1 y HCoV-229E) se replica de forma fácil en cultivo de tejidos y, hasta hace poco, esto impedía su estudio. Tanto el HCoV-229E como el HCoV-OC43 se descubrieron en la década de 1960 y se demostró que producían resfriados comunes en adultos<sup>1, 27, 28, 29</sup>. Los estudios de 1970 y 1980 los relacionaron con hasta un tercio de las infecciones de las vías respiratorias superiores en invierno, entre el 5 y el 10% de los resfriados en adultos y con enfermedades de las vías respiratorias inferiores en niños<sup>30, 31, 32</sup>.

Después de esto, se desarrolló poca información adicional hasta la aparición del SARS en 2002 y el desarrollo de métodos de diagnóstico molecular. Luego, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 se descubrieron de forma rápida con distribución mundial<sup>33, 34, 35, 36</sup>. La reacción en cadena de la polimerasa se puede utilizar para el diagnóstico de los coronavirus humanos, permitiendo una investigación sustancial sobre su epidemiología y patogenicidad.



## 2. Patogénesis de los coronavirus.

Los coronavirus son responsables de infecciones de tracto respiratorio superior en el 10-30% de los adultos. Los murciélagos albergaron una gran diversidad de CoV, informando de que tenían sistemas inmunológicos únicos que les permitían hacer frente a una variedad de virus. Aunque no se ha descubierto completamente la transmisión clara de los CoV de los murciélagos a los humanos, se ha sugerido que la transmisión por parte de un huésped intermediario a los humanos mediante contacto directo es uno de los modos probables de transmisión. Otros animales mamíferos pueden ser huéspedes intermedios, siendo así más sencilla la recombinación y fenómenos de mutación con mayor expansión de la diversidad genética<sup>10, 11</sup>.

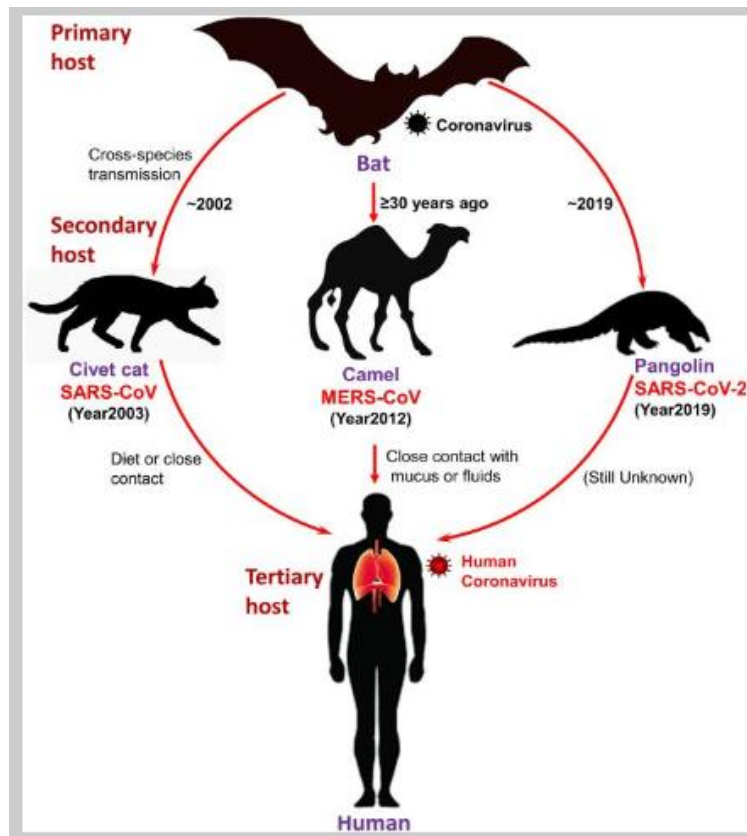


Imagen esquemática de tres HCoV. SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, transmisión a humanos desde murciélagos a través de huéspedes intermedios. Imagen extraída de Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Infect Genet Evol. 2020 Nov; 85:104502. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104502.

Existen dos grupos de HCoV, siendo los primeros los responsables de las infecciones del tracto respiratorio superior, causando enfermedades respiratorias leves, y los segundos; responsables de las infecciones del tracto respiratorio inferior, causando cuadros clínicos graves como neumonías, asociadas a replicación vírica rápida, aumento de células inflamatorias infiltrativas y actuación de citocinas proinflamatorias conllevando la aparición de lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio del adulto<sup>10,11</sup>.

### **3. Periodo de vida de los coronavirus.**

Todos los CoV similares al SARS tienen un patrón típico de replicación y traducción posterior a la infección en la célula huésped.

La infección por HCoV comienza con la unión de la partícula viral en la célula huésped mediante la proteína S densamente glicosilada, que posee dos subunidades principales; S1 y S2. Este hecho se produce cuando el dominio S1 se junta al receptor de la célula huésped; por ejemplo, la enzima convertidora de angiotensina 2 para SARS-CoV y SARS-CoV-2. La escisión de la glicoproteína se produce a partir de proteasas de la célula huésped, causando la interacción del dominio S2 para la entrada del virus.

En el tracto respiratorio, el receptor ACE-2 se encuentra en tráquea, bronquios, y alvéolos. ACE-2 también se expresa difusamente en células endoteliales de vasos sanguíneos, neuronas, células inmunitarias, riñones e intestino. Sorprendentemente, se descubrió que el MERS-CoV infecta las dendritas y los macrófagos. Estudios recientes sugieren que el SARS-CoV-2 emplea ACE-2 como receptor principal en la infección por SARS-CoV con alta afinidad.

La entrada del virus ha sido descrita por dos teorías distintas. Inicialmente, los CoV invadieron la célula huésped como un endosoma mediado por endocitosis. La otra teoría sugiere que la invasión directa de partículas de virus en la célula huésped es realizada por la rotura de la proteína de espiga unida al receptor por la serina proteasa

transmembrana 2 del huésped (TMPRSS2) o la serina proteasa transmembrana 11D (TMPRSS11D) en la célula. De esta forma, el dominio S2 de la proteína espiga consiguió la fusión de la membrana entre el virus y la membrana plasmática, siendo esto observado en el SARS-CoV. De la misma manera, MERS-CoV se estudió sugiriendo que el virus se une con la membrana de la célula huésped<sup>11</sup>.

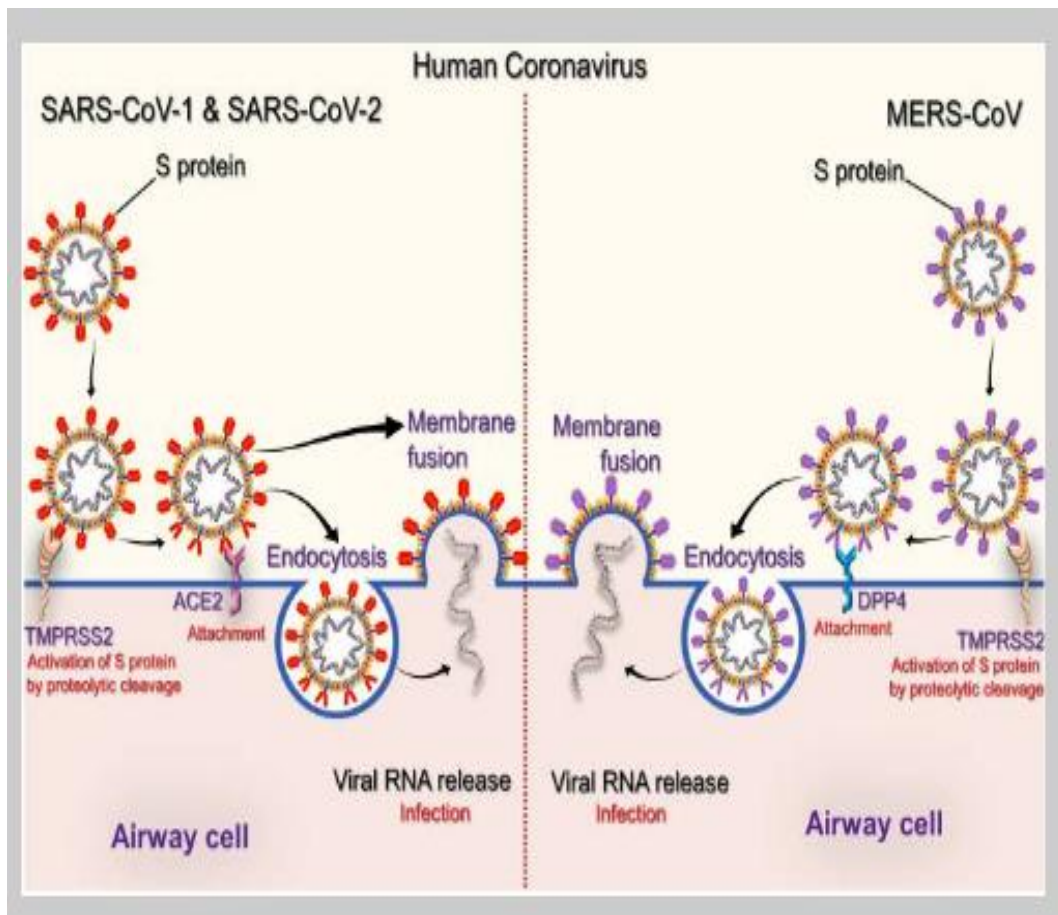


Imagen esquemática de la unión y entrada de HCoV en las células de las vías respiratorias. La glicoproteína del pico de la envoltura se une a su receptor celular ACE2 para el SARS-CoV y DPP4 para el MERS-CoV. Imagen tomada de Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Infect Genet Evol. 2020 Nov; 85:104502. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104502.

Después de la fusión de la membrana de la célula huésped y el virus, se libera el ARN genómico. Posteriormente, el genoma viral actuó como un ARNm y el ribosoma de la célula tradujo dos tercios de este ARN, cruzándose con ORF1a y ORF1b en dos grandes poliproteínas superpuestas: pp1a y pp1ab. Este cambio de marco ribosomal permitió la traducción continua de ORF1a seguida de ORF1b. Se han descubierto actividades

enzimáticas y múltiples funciones para nsp específicas en el HCoV, es decir, SARS-CoV y MERS-CoV en los últimos años<sup>11</sup>.

La mayoría de las nsps recién traducidas junto con la proteína N, han formado el complejo multiproteína replicasa-transcriptasa, responsable de la replicación y transcripción del genoma viral. Estas hebras de ARN recién sintetizadas actúan como genoma para generar una nueva progenie viral. Esta mayor fidelidad es necesaria en los CoV durante la síntesis de ARN debido a su genoma altamente voluminoso<sup>11</sup>.

El proceso de traducción del ARN viral se produjo dentro del retículo endoplásmico de las células huésped y llevó a la formación de proteínas estructurales, hacia el compartimento intermedio de Golgi. La proteína N empaquetó el genoma de ARN. La proteína M desencadena el ensamblaje del virión que ayudan a la incorporación de proteínas de la nucleocápside. Más tarde, se germinó en el retículo endoplásmico-Golgi y fue secretada por la célula huésped por exocitosis<sup>11</sup>.

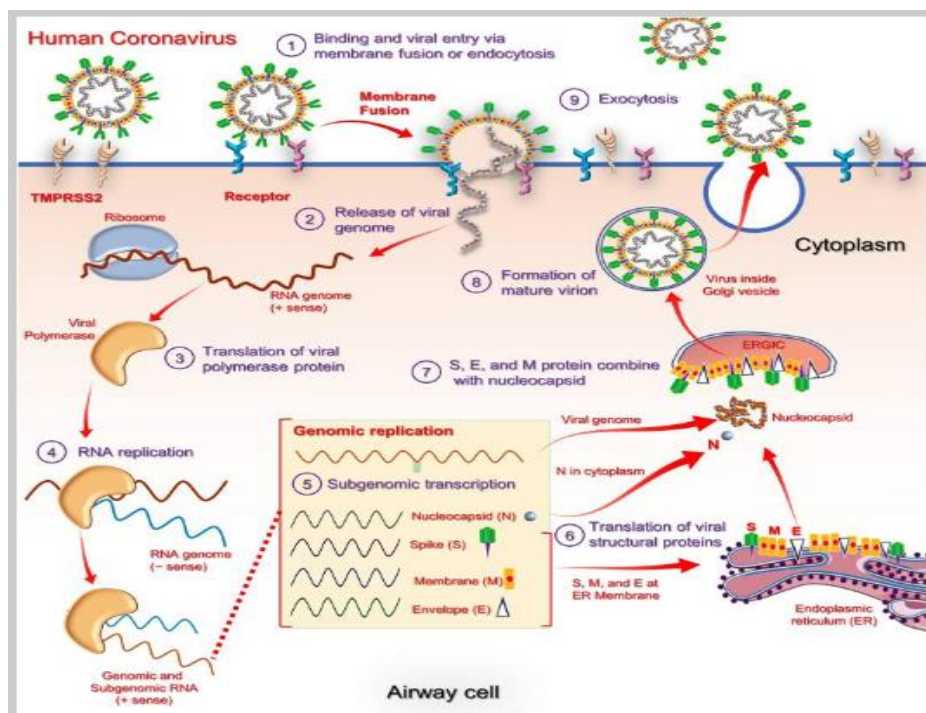


Imagen general del ciclo de vida de los HCoV en la célula huésped. Imagen tomada de Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Infect Genet Evol. 2020 Nov; 85:104502. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104502.

#### 4. Características generales de SARS Cov2.

El género SARS-CoV-2 es causante de la transmisión de enfermedad de los animales o del hombre, que puede transmitirse de una especie a otra, aunque no está bien establecido si fue transmitido por una serpiente, por una civeta de palma infectada o por otro animal en un mercado de pescados y mariscos en China.

El origen de SARS-CoV-2 se establece en China, con casos que pueden ser asintomáticos siendo propagadores de la enfermedad. La tasa de letalidad es menor a los otros 2 coronavirus, siendo esta del 1-3% frente al 15% del SARS-CoV-1 y 34% del MERS-CoV<sup>37</sup>.

El genoma de SARS-CoV-2 consta de seis ORF principales, teniendo en común el 80% de identidad de secuencia de nucleótidos con el SARS-CoV-1.

Al igual que otros virus de ARN, el SARS-CoV-2, mientras se adapta a sus nuevos huéspedes humanos, es propenso a la evolución genética con el desarrollo de mutaciones, llevando a la formación de variantes mutantes con características distintas a las de sus cepas ancestrales. Se han descrito varias variantes del SARS-CoV-2 durante el curso de esta pandemia, entre las cuales solo unas pocas son consideradas variantes de preocupación por la OMS, dado su impacto en la salud pública mundial. Con base en la actualización epidemiológica de la OMS, se han identificado cinco variantes de preocupación del SARS-CoV-2 desde el inicio de la pandemia<sup>38</sup>:

- Alpha (B.1.1.7): primera variante descrita en Reino Unido en diciembre de 2020.
- Beta (B.1.351): descrito por primera vez en Sudáfrica en diciembre de 2020.
- Gamma (P.1): descrito por primera vez en Brasil a principios de enero de 2021.
- Delta (B.1.617.2): descrito por primera vez en India en diciembre de 2020.
- Omicron (B.1.1.529): descrito por primera vez en Sudáfrica en noviembre de 2021.

#### **4.1. Patogénesis y fisiopatología de SARS CoV 2**

El SARS-CoV-2 es similar al SARS-CoV y al MERS-CoV estructural y filogenéticamente. Está formado por cuatro proteínas estructurales principales: espiga (S), glicoproteína de la cubierta (E), nucleocápside (N), proteína de membrana (M), junto con 16 proteínas no estructurales y 5-8 proteínas accesorias. La glicoproteína de la espiga superficial (S), parecida a una corona, está ubicada en la superficie externa del virión y se escinde en una subunidad S1 amino (N)-terminal, ayudando a la incorporación del virus a la célula huésped y una subunidad S2 carboxilo (C)-terminal que presenta un péptido de fusión, un dominio transmembrana y un dominio citoplásmico responsable de la fusión de la membrana celular del virus. La subunidad S1 se divide en un dominio de unión al receptor y un dominio N-terminal, que facilita la entrada viral en la célula huésped y sirve como un objetivo para la neutralización en respuesta a vacunas. El dominio de unión al receptor es un dominio peptídico fundamental en la patogenia de la infección, ya que representa un sitio de unión para los receptores de la enzima convertidora de angiotensina humana 2. La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como se planteó anteriormente, no aumenta el riesgo de hospitalización por COVID-19 y enfermedad grave<sup>38</sup>.

El SARS-CoV-2 ingresa a las células de los huéspedes al unir el pico del SARS-CoV-2 o la proteína S (S1) a los receptores ACE-2 en el epitelio respiratorio, tal y como realizan las células epiteliales alveolares tipo II. Los receptores ACE-2 también se expresan en otros órganos, como el esófago superior, los enterocitos del íleon, las células miocárdicas, las células tubulares proximales del riñón y las células uroteliales de la vejiga. El proceso de unión viral es seguido por el cebado de la subunidad S2 de la proteína espiga por la serina proteasa 2 transmembrana del huésped que facilita la entrada en la célula y la subsiguiente endocitosis de replicación viral con el ensamblaje de viriones<sup>38</sup>.

En resumen, la espiga dominio de unión al receptor permite la unión al receptor ACE-2 en los pulmones y otros tejidos. La proteína espiga de un sitio de aminoácido permite

el procesamiento funcional del mismo por parte de la enzima furina humana. Este proceso permite la exposición de las secuencias de fusión y la unión de las membranas viral y celular, paso necesario para que el virus entre en la célula<sup>38</sup>.

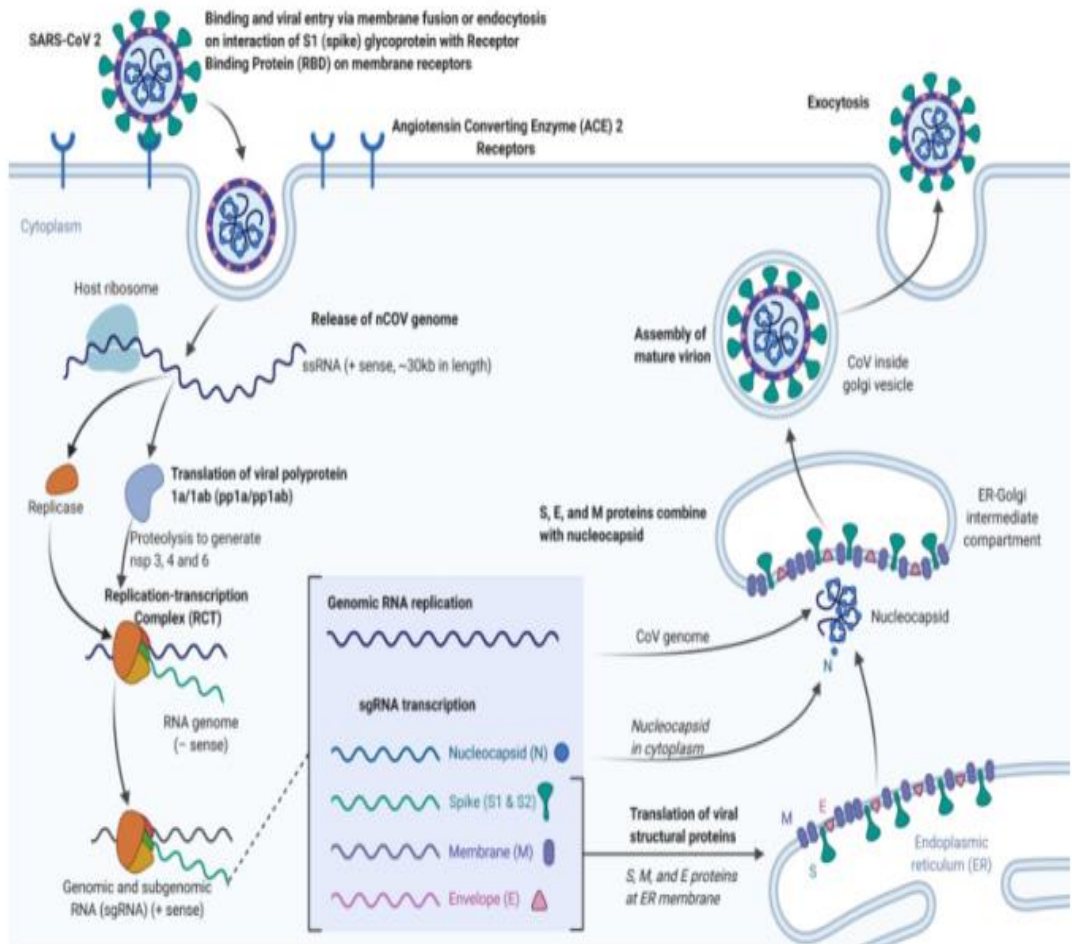


Imagen replicación de Corona, Covid 19, replicación de Corona. Contribución de Rohan Bir Singh, MD. Imagen tomada de Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 Oct 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32150360.

El SARS-CoV-2 presenta un 73% de homología con el SARS - CoV, por lo que la patogénesis de la neumonía causada sucede en dos etapas: en primer lugar, la fase viral se caracteriza por la replicación viral resultando en daño tisular directo<sup>38</sup>.

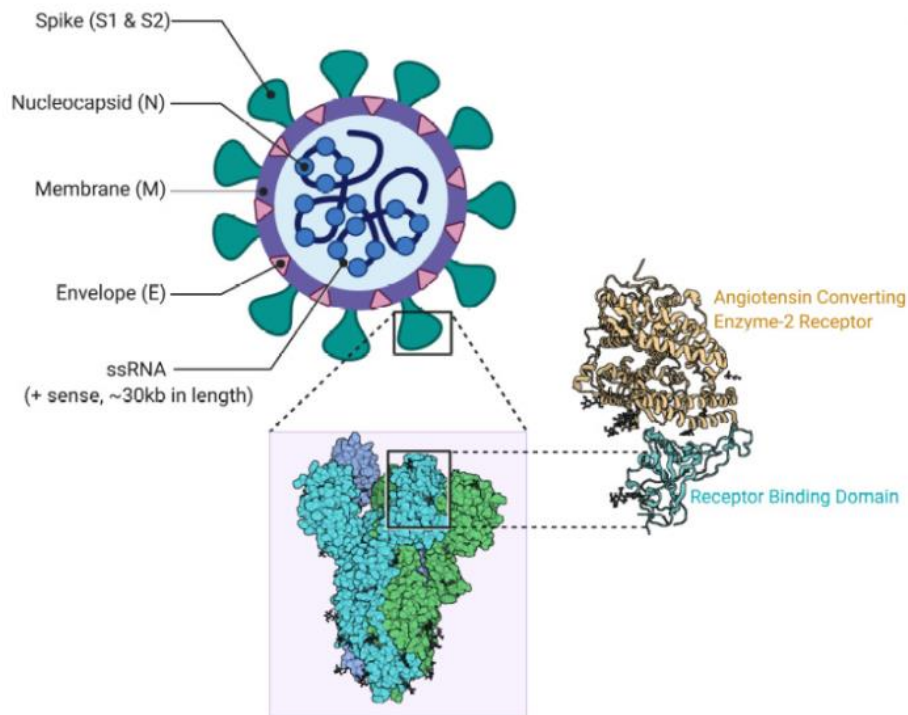


Imagen representativa de Covid 19 y enzima ACE-2. Imagen tomada de Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 Oct 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32150360.

Este daño determina la extensión de gravedad de la fase secundaria, caracterizada por el reclutamiento de células inmunitarias causantes de una respuesta inflamatoria local y sistémica que continúa después de la eliminación viral. La aparición de enfermedad pulmonar está asociada con un exceso de permeabilidad vascular que conduce a la deposición de microtrombos, además de una cohorte de síntomas sistémicos tales como disfunción olfativa, síntomas gastrointestinales y disfunción cardíaca, hepatobiliar y renal<sup>39</sup>.

Las causas de las manifestaciones extrapulmonares probablemente sean múltiples, resultado de la lesión viral directa en las células tisulares, de los vasos o las neuronas, así como la liberación de citoquinas, daño tisular y vascular, o la disbiosis intestinal.

Se analizan dos hipótesis generales que han surgido para explicar la fisiopatología grave de la COVID-19<sup>39</sup>.



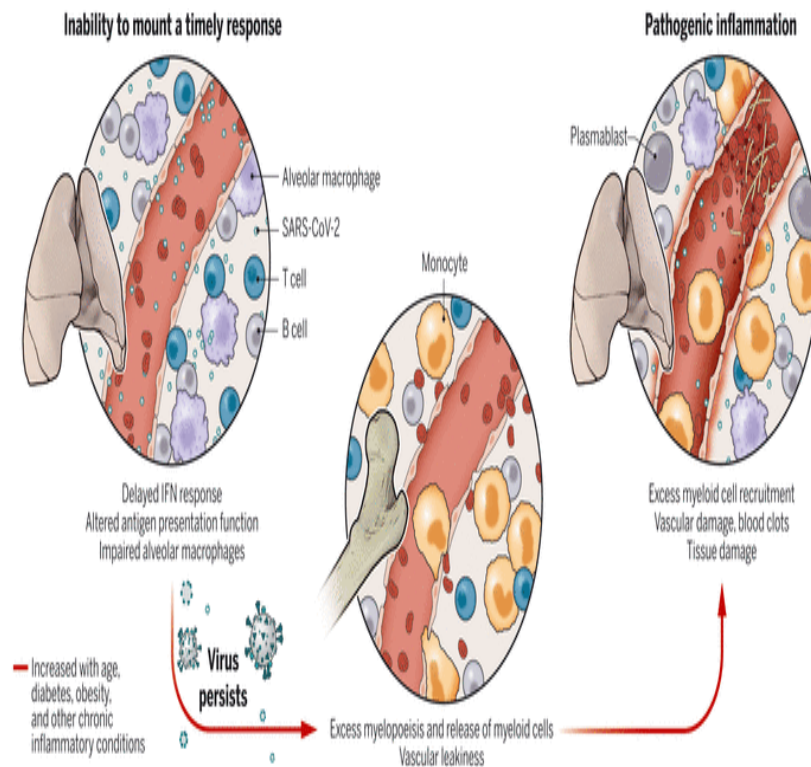


Imagen de fisiopatología grave de COVID 19. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. Science. 2022 Mar 11; 375(6585):1122-1127. DOI: 10.1126/science.abm8108.

La incapacidad para fabricar una respuesta antiviral oportuna y eficaz debido a la respuesta retardada de interferón (IFN), la función de presentación de antígenos alterada o la reserva de macrófagos residentes en tejidos alterada, común en personas mayores, promueve la persistencia viral y el daño tisular prolongado que desencadena la liberación de sangre y el reclutamiento de productos inflamatorios dañinos al lugar de infección. La mielopoyesis mejorada y el daño vascular común en personas mayores y en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas contribuyen aún más a la liberación mejorada de células mieloides inflamatorias de la médula ósea a la circulación sanguínea y su reclutamiento en el sitio de la infección que conduce a un daño tisular profundo, lesiones vasculares y coágulos de sangre comunes en pacientes con enfermedad grave<sup>39</sup>.

En primer lugar, estaría la incapacidad para montar una respuesta antiviral oportuna. La producción de IFN tipo I por las células huésped es vital para limitar la replicación viral y aumentar la inmunidad antiviral. Se han descrito variantes de pérdida de

función en loci controladoras de la inmunidad a IFN tipo I dependiente de TLR3 e IRF7 en un número limitado de pacientes críticos. Estos pacientes eran seres adultos nunca hospitalizados por una enfermedad viral grave previa a COVID-19. Se han identificado autoabs contra IFN- $\alpha$  e IFN- $\omega$  en pacientes graves y se ha demostrado que existe eliminación viral retardada. Se ha estudiado que los autoAbs neutralizantes de IFN- $\alpha$  e IFN- $\omega$  aumentan en personas añosas lo que sugiere que los autoAbs de interferon tipo I pueden preceder a la enfermedad siendo útiles como marcadores de gravedad<sup>39</sup>.

Por otro lado, la reducción del número de CD y la linfopenia profunda de células T resultado de las citocinas proinflamatorias es frecuente en pacientes críticos y puede contribuir a la deficiencia de células T<sup>39</sup>.

Se ha estudiado que los defectos en las concentraciones están relacionados con una COVID-19 grave, lo que sugiere que una respuesta inmunitaria adaptativa desadaptada al virus puede provocar una eliminación retrasada del virus y progresión de la enfermedad<sup>39</sup>.

Se ha informado una expansión sustancial de plasmablastos que alcanza hasta el 30% de las células B circulantes asociada con respuestas extrafoliculares en pacientes con enfermedad severa. Este hecho puede reflejar polirreactividad por los bajos niveles de mutaciones somáticas en los clones Ab vistos en pacientes, con control viral de menor potencia<sup>39</sup>.

Es poco probable que la insuficiencia orgánica sea consecuencia de un daño tisular sino que es causada por un sistema inmunitario o vascular sobreactivado.

El exceso de monocitos inmaduros circulantes, neutrófilos y progenitores mieloides son significativos de enfermedad grave, desencadenados en el inicio de la infección, debido a la eliminación viral tardía. Las células mieloides circulantes producen

moléculas inflamatorias que causan la permeabilidad vascular y daño orgánico. Los macrófagos por el contrario, son claves en la reparación y homeostasis tisular<sup>39</sup>.

Se han identificado AutoAbs (autoanticuerpos) en casos graves de COVID-19, con elevada proporción de Abs (anticuerpos) dirigidos contra antígenos nucleares, fosfolípidos, antígenos de células T y B, quimiocinas y citocinas. La inmunoglobulina G de pacientes con autoAbs anti-CD38 o anti-CD3ε muestra fagocitosis celular dependiente de Ab por macrófagos, dando lugar a linfopenia profunda. Se han detectado AutoAbs en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con síntomas neurológicos<sup>39</sup>.

La IgG1 anti-SARS-CoV-2 afucosilada con mayor afinidad por el FcγRIIIa activador se acumula en pacientes con COVID-19 grave de sexo masculino. Estos Abs alimentan la producción de citocinas inflamatorias y la desgranulación de las células natural killer, lo que puede contribuir al daño tisular<sup>39</sup>.

La hipercoagulación, el daño endotelial y la embolia arterial y venosa son comunes en la COVID-19 grave. El mecanismo causante puede ser el resultado de un daño viral directo en la vasculatura o de respuestas inflamatorias graves, alterando el endotelio vascular e induciendo la activación de plaquetas, monocitos y macrófagos que, promueven la liberación de factor tisular, factor de von Willebrand y factor VIII, lo que lleva a la producción de trombina y formación de coágulos de fibrina<sup>39</sup>.

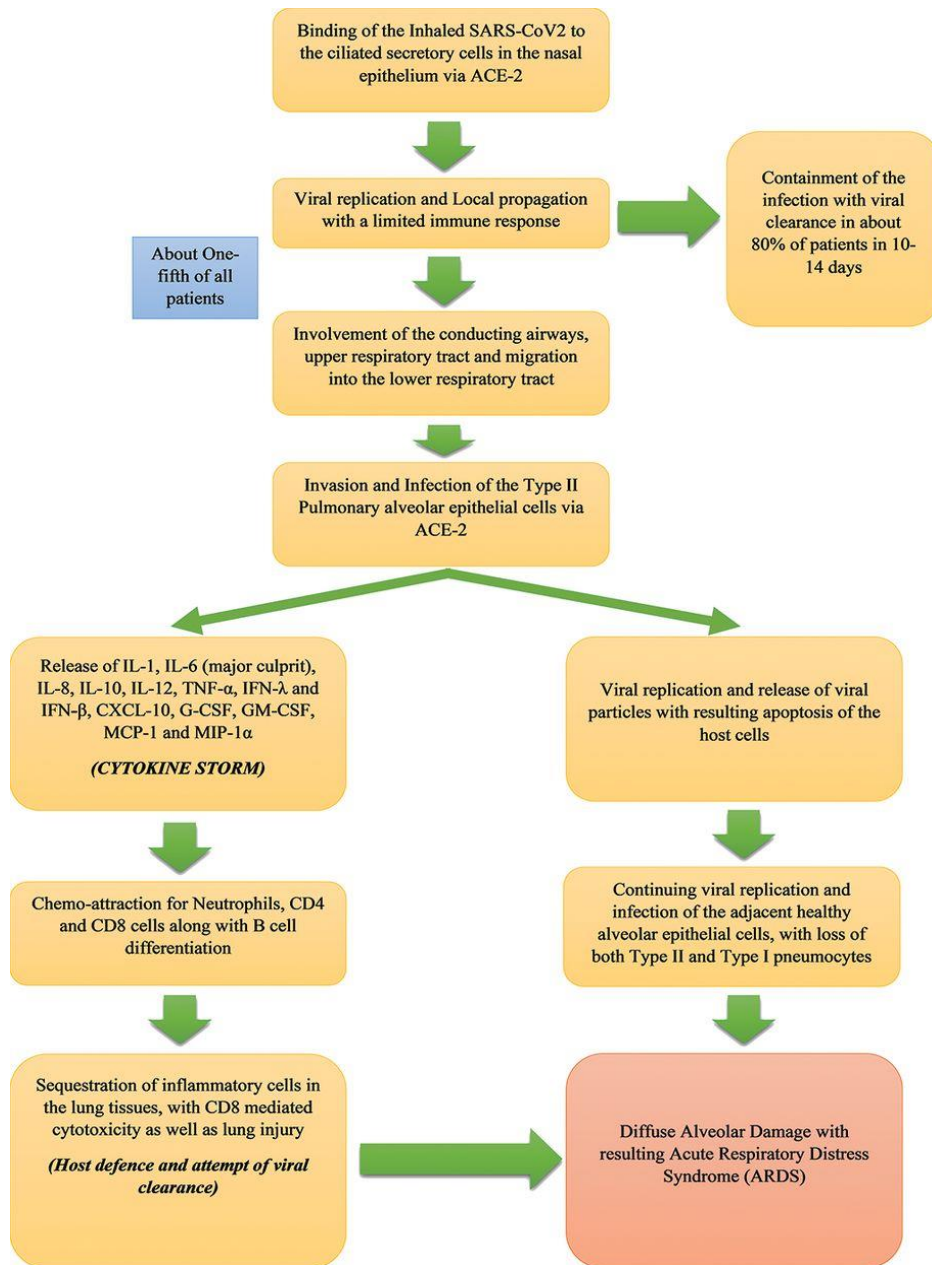


Imagen de la fisiopatología de COVID-19. CXCL-10, C-X-C motif chemokine ligand 10; IFN, interferon; IL, interleukin; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MIP-1 $\alpha$ , macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ ; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; TNF- $\alpha$ , tumour necrosis factor- $\alpha$ ; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Imagen tomada de Anant Parasher Postgrad Med J 2021; 97:312-320

#### 4.1.1. Influencia de SARS COV 2 en el sistema renina-angiotensina

La función del sistema renina-angiotensina (SRA) consiste en el mantenimiento de la homeostasis entre los vasos, la sangre y el volumen de líquido del cuerpo. Esto está relacionado con el gasto cardíaco, la presión arterial y el equilibrio de electrolitos. Los

elementos centrales del SRA son el angiotensinógeno, la angiotensina 1, la angiotensina 2 y las enzimas convertidoras de angiotensina (ACE-1 y ACE-2). En la circulación, el angiotensinógeno - glicoproteína secretada principalmente por el hígado es proteolizado por acción de la renina, secretada por el riñón cuando desciende la presión arterial<sup>40</sup>. El producto resultante es un péptido de 10 aminoácidos denominado angiotensina 1, el cual es transformado en angiotensina 2 (8 aminoácidos) gracias a la acción de ACE-1. ACE-1 es una proteína de membrana expresada mayoritariamente en células pulmonares, intestino, riñón y vejiga. La angiotensina 2 ejerce funciones endocrinas a través de la unión a receptores de membrana específicos, causando constricción del músculo liso de la pared de los vasos, secreción de vasopresina, secreción de aldosterona y aumento de la reabsorción de agua y sodio<sup>40</sup>.

El resultado de estas acciones garantiza el aumento de la presión arterial, debiendo ser desactivado para el retorno del sistema al equilibrio. La desactivación del sistema se da gracias a la acción de la ACE-2, proteasa extracelular que proteoliza la angiotensina 2 para producir angiotensina 1-7 que interacciona con receptores específicos (por ejemplo, MAS1) y, a grandes rasgos, produce un efecto opuesto a la angiotensina 2. Los receptores como MAS1 se expresan en varios tipos celulares, incluyendo células alveolares como los neumocitos tipo II. Dado que ACE-2 tiene un rol central en inhibir la función de la angiotensina 2, la infección por SARS-CoV-2 compromete su función y, en consecuencia, altera la fisiología del SRA en su conjunto. En tal sentido, se ha reportado que el SARS-CoV-2 puede afectar directamente al riñón y que la enfermedad renal crónica aumenta la posibilidad de un desenlace fatal producto de la infección<sup>40</sup>.

#### **4.1.2. Influencia de SARS COV 2 en el sistema respiratorio. Patogénesis de la neumonía inducida por el SARS-CoV-2.**

COVID-19 se considera principalmente una enfermedad respiratoria y vascular viral, ya que su agente causal, el SARS-CoV-2, se dirige predominantemente al sistema respiratorio y vascular<sup>40</sup>.

Debido a que el SARS-CoV-2 es transmitido mediante aerosoles por el aire, es previsible su afinidad por tejidos nasofaríngeos y de las vías respiratorias, siendo este dato proporcionado por la expresión de ACE-2 en estos tejidos. La infección del sistema respiratorio por SARS-CoV-2 ocurre en tres etapas. La primera etapa sucede en la cavidad nasofaríngea, infectando algunos tipos celulares, sin generar una fuerte respuesta inmune, siendo generalmente el tipo de infección que cursan los asintomáticos. La segunda fase conlleva la infección de las vías respiratorias mayores, manifestada con clínica de inflamación pulmonar. La tercera fase implica la infección de las estructuras de intercambio gaseoso, los alvéolos, compuestos de neumocitos. Las células infectadas por SARS-Cov-2 pueden desarrollar una alta carga viral y desencadenar la piroptosis, lo que aumenta el daño de los neumocitos tipo I, con la rotura de la barrera alveolar e infiltración de componentes proteicos y celulares plasmáticos. El alveolo dañado por la respuesta inmune se llena de exudado del vaso, células muertas, partículas virales, células inflamatorias, fibrina, entre otros, aumentando el volumen del intersticio entre vaso y alveolo. Debido a esto, compromete la capacidad de intercambio gaseoso, generando el fenómeno de síndrome de distrés respiratorio agudo. La respuesta inmune asociada a la infección desencadena la “tormenta de citoquinas”, que genera cuadro de hiperinflamación, hipercoagulabilidad en la microvasculatura, lesión tisular, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia multiorgánica<sup>40</sup>.

Inicialmente, se consideró que los jóvenes son menos susceptibles que los adultos mayores a infectarse debido a la expresión mayoritaria del receptor ACE-2 en personas jóvenes, aumentando la densidad de dianas para el virus. Sin embargo, no hay diferencias significativas en los niveles de ACE-2 entre edades y sexos y la explicación más probable para esta aparente contradicción sugiere que la expresión reducida de ACE-2 en la membrana de los neumocitos tipo II con el envejecimiento aumenta los niveles de angiotensina 2 en detrimento de la formación de angiotensina 1-7, desencadenando exageradamente vías proinflamatorias llevando a los pacientes de edad avanzada a una mayor gravedad de la lesión pulmonar aguda y la mortalidad por COVID-19<sup>40</sup>.

Las infecciones bacterianas secundarias son frecuentes en los pacientes afectados por COVID-19, en particular en los que necesitan ventilación mecánica. La infección, y el daño asociados dejan lugar para la proliferación de patógenos oportunistas. En cualquier caso, las neumonías con infecciones bacterianas son una importante causa de complicación en los pacientes con COVID-19, y determinan un aumento de la mortalidad<sup>40</sup>.

La patogenia de la neumonía inducida por SARS-CoV-2 se explica mejor por dos etapas, una temprana y una tardía. La fase temprana se caracteriza por la replicación viral con daño tisular, seguida de una fase tardía con respuesta inmunitaria con el reclutamiento de linfocitos T, monocitos y neutrófilos que liberan citocinas como factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12 e interferón (IFN)- $\gamma$ . El aumento de la permeabilidad vascular y el posterior desarrollo de edema pulmonar en pacientes con COVID-19 grave se explican por múltiples mecanismos, que incluyen endotelitis, resultado de la lesión viral directa e inflamación perivascular con deposición microvascular y microtrombo; desregulación del SRA debido al aumento de la unión del virus a los receptores ACE-2 y activación de la vía de la calicreína-bradicinina, con aumento de permeabilidad vascular; aumento de la contracción de las células epiteliales con edematización celular. Además de IL-6 y TNF- $\alpha$ , la unión del SARS-CoV-2 al receptor Toll-Like (TLR) induce la liberación de pro-IL-1 $\beta$ , que se escinde en la IL-1 $\beta$  madura activa que media la inflamación pulmonar, llevando a la situación de fibrosis<sup>40</sup>.

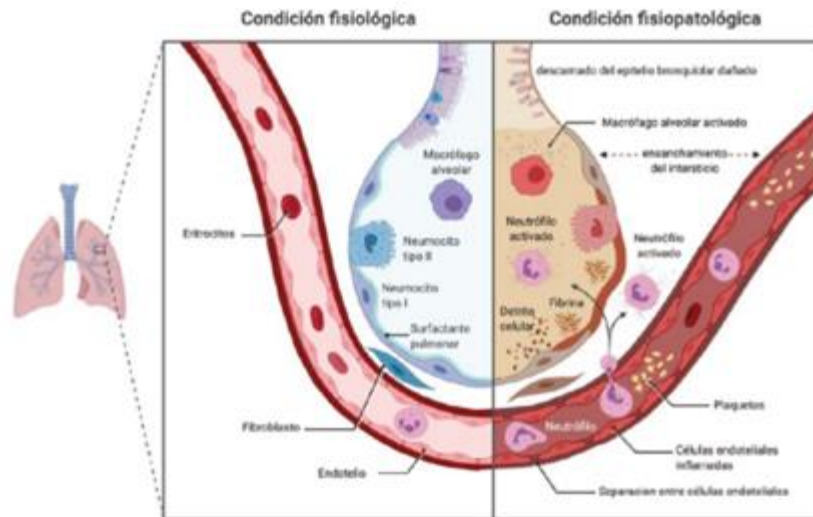


Imagen representativa de alveolo pulmonar en condición fisiológica y luego de la infección por SARS – COV – 2. Imagen extraída de Manta, Bruno, Sarkisian, Armen G., García-Fontana, Barbara, & Pereira-Prado, Vanesa. (2022). Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. *Odontostomatología*, 24(39), e312. Epub 01 de junio de 2022. <https://doi.org/10.22592/ode2022n39e312>.

#### **4.1.3. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema cardiovascular**

Aunque se desconoce el mecanismo exacto del compromiso cardíaco en COVID-19, es probable que sea multifactorial. Las células miocárdicas también exhiben receptores ECA-2, lo que implica una citotoxicidad directa por parte del SARS-CoV-2 en el miocardio que conduce a la miocarditis. Las citocinas proinflamatorias como la IL-6 también pueden provocar inflamación vascular, miocarditis y arritmias cardíacas. El síndrome coronario agudo es una manifestación cardíaca bien reconocida de COVID-19 y probablemente es debida a múltiples factores que incluyen, entre otros, la hipercoagulabilidad asociada con COVID-19, la liberación de citoquinas proinflamatorias, el empeoramiento de la enfermedad arterial coronaria grave preexistente, miocardiopatía por estrés y trastorno hemodinámico asociado que puede reducir el flujo sanguíneo coronario, suministro reducido de oxígeno que da como resultado la desestabilización de la microtrombogénesis de la placa coronaria o el empeoramiento de la enfermedad coronaria grave preexistente. De hecho, las principales complicaciones, y la principal causa de mortalidad en pacientes con COVID-19 son fenómenos trombóticos, tromboembolismo venoso o coagulación intravascular diseminada. Las bases fisiopatológicas de esto se deben a la presencia de circuitos de



retroalimentación entre la patología existente previa y el cuadro clínico generado por la infección. Por otro lado, la infección sistémica lleva a que la expresión o presencia de ACE-2 en la membrana celular se reduzca significativamente, generando una desregulación del sistema SRA porque la angiotensina 2 no es degradada, provocando un cuadro hipertensivo crónico el cuál, sumado al estado protrombótico, aumenta significativamente el riesgo de tromboembolismo. Una de las principales razones para las cuales los pacientes con enfermedad cardiovascular tienen mayor riesgo de contraer COVID-19, y también un peor desenlace es que muchas enfermedades como la hipertensión, diabetes, enfermedades coronarias, entre otras, determinan una desregulación crónica del SRA<sup>40</sup>.

Más allá de dudas iniciales sobre el posible efecto del virus sobre el miocardio, resultados recientes con base en secuenciación de tejido de autopsias muestran que la infección directa no es una probable causa de fallo cardíaco comúnmente descrito en pacientes en situación terminal. Se considera que estos efectos sobre el sistema cardiovascular y el corazón son secundarios a la inflamación sistémica producida por el virus, es decir, son el desenlace de la endotelitis y la formación de microtrombos. El endotelio es un actor central de la fisiología cardiovascular y numerosa evidencia apunta a que juega un rol preponderante en la patogenia del COVID-19<sup>40</sup>.

#### **4.1.4. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema sanguíneo**

El SARS-CoV-2 tiene un efecto significativo en los sistemas hematológico y hemostático. Se desconoce el mecanismo de la leucopenia, una de las anomalías de laboratorio más comunes encontradas en la COVID-19. Se han postulado varias hipótesis que incluyen destrucción de linfocitos mediada por ACE-2 por invasión directa del virus, apoptosis de linfocitos debida a citocinas proinflamatorias y posible invasión del virus a los órganos linfáticos. La trombocitopenia es poco común en la COVID-19 y probablemente se deba a múltiples factores que incluyen la supresión de plaquetas mediada por virus, la formación de autoanticuerpos y la activación de la cascada de coagulación que resulta en el consumo de plaquetas. La trombocitopenia y la neutrofilia se consideran características de una enfermedad grave. Aunque es bien sabido que la COVID-19 está asociada con un estado de hipercoagulabilidad, se

desconocen los mecanismos exactos que conducen a la activación del sistema de coagulación y probablemente se atribuyan a la respuesta inflamatoria inducida por citoquinas. La patogenia de esta hipercoagulabilidad asociada es multifactorial y probablemente es inducida por daño directo mediado por virus o inducido por citocinas del endotelio vascular que conduce a la activación de plaquetas, monocitos y macrófagos, aumento de la expresión del factor tisular, factor de von Willebrand y Factor VIII que da como resultado la generación de trombina y la formación de coágulos de fibrina. Otros mecanismos que se han propuesto incluyen posibles secuelas protrombóticas inducidas por fagocitos mononucleares, alteraciones en las vías del sistema renina angiotensina, microangiopatía mediada por complemento<sup>40</sup>.

#### **4.1.5. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema nervioso central**

Existe evidencia emergente de receptores ACE-2 en cerebros humanos y de ratones, lo que implica la posible infección del cerebro por SARS-CoV-2. La fisiopatología del COVID-19 en el sistema nervioso puede deberse a tres factores: la situación de inflamación crónica, eventos trombóticos inducidos por la coagulopatía subyacente y la infección directa de células del sistema nervioso. Las posibles rutas por las que el SARS-CoV-2 puede invadir el sistema nervioso central son la transferencia transináptica a través de las neuronas infectadas a través del nervio olfativo, la infección de las células endoteliales vasculares o la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica<sup>40</sup>.

#### **4.1.6. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema gastrointestinal**

Se desconoce la patogenia de las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19 siendo considerada probablemente multifactorial, por mecanismos que incluyen la citotoxicidad viral directa mediada por ACE-2 de la mucosa intestinal, inflamación inducida por citoquinas, disbiosis intestinal y anomalías vasculares<sup>40</sup>.

#### **4.1.7. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema hepatobiliar**

Se desconoce la patogénesis de la lesión hepática en pacientes con COVID-19, considerándose multifactorial incluyendo la replicación viral mediada por ACE-2 en el hígado, virus directo daño mediado por fármacos, lesión hipóxica o isquémica, respuesta inflamatoria inmunomediada, lesión hepática inducida por fármacos o empeoramiento de una enfermedad hepática preexistente<sup>40</sup>.

#### **4.1.8. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema renal**

Se desconoce la patogenia de la lesión renal asociada con COVID-19 y es probable que sea multifactorial explicada por uno o una combinación de muchos factores, como lesión citotóxica directa del virus, desequilibrio en el SRA, estado hiperinflamatorio asociado inducido por citoquinas, lesión microvascular, y el estado protrombótico asociado con COVID-19. Otros factores, como la hipovolemia asociada, los posibles agentes nefrotóxicos y la sepsis nosocomial, también pueden contribuir potencialmente a la lesión renal<sup>40</sup>.

#### **4.1.9. Influencia de SARS-CoV-2 en el sistema endocrino**

La diabetes tipo 2 está estrechamente asociada al estilo de vida y dieta predominante en el mundo occidental, en particular con la pandemia de obesidad establecida hace ya algunas décadas. Muy tempranamente se identificó que la diabetes tipo 2 tiene un muy importante impacto en el curso de la actual pandemia, ya que se trata de una condición de altísima prevalencia en algunas regiones del mundo la cual, a su vez, aumenta significativamente las posibilidades de hospitalización y muerte. Es importante resaltar que los pacientes que padecen diabetes tipo 2 poseen mayor riesgo de infección debido a deficiencia en la respuesta inmune asociada a la enfermedad metabólica crónica. También se ha reportado que los pacientes diabéticos presentan una mayor expresión del receptor ACE-2 en bronquios y alvéolos, lo que hace suponer que son más propensos al SARS-CoV-2<sup>40</sup>.

Los vínculos patogénicos potenciales entre COVID-19 y la diabetes mellitus incluyen efectos sobre la homeostasis de la glucosa, inflamación, estado inmunológico alterado y activación del SRA. Adicionalmente, la infección puede generar tanto cetoacidosis como elevación de los niveles de glucemia un aumento en el nivel de glucosa por desregulación inmune o los corticoides que toman los pacientes hospitalizados (por ej. glucocorticoides). En este contexto, el manejo de pacientes diabéticos durante el curso de la infección requiere atención especial, ya que la medicación de rutina para el control de la condición diabética puede no ser compatible con el tratamiento necesario durante el curso de la enfermedad COVID-19<sup>40</sup>.

La epidemia de COVID-19 trajo aparejado un incremento muy marcado en los casos de diabetes tipo 1 de nueva aparición. De forma original se pensó que la infección directa de células  $\beta$  podría ser la causante, si bien las autopsias parecen indicar que el páncreas no constituye un reservorio relevante del virus y que es difícil la infección de células del órgano. Se han considerado mecanismos diferentes de explicación de la insulinitis autoinmune y la destrucción de las células  $\beta$ , en estudio actualmente. Se trata de un tema de vital importancia, ya que la evidencia médica indica que los pacientes recuperados de COVID-19 son 40% más propensos a desarrollar diabetes tipo 1 a raíz de la infección<sup>40</sup>.

En relación a la función de otros órganos del sistema endocrino, existen datos que indican que la infección por SARS-CoV-2 produce hipotiroidismo y tirotoxicosis, además de deficiencias en la función de las glándulas paratiroides y adrenales<sup>40</sup>.

## **4.2. Epidemiología de SARS-Cov-2**

### **4.2.1. Distribución geográfica**

Desde los primeros informes de casos de Wuhan, una ciudad en la provincia china de Hubei, a fines de 2019, se han informado casos en todos los continentes. A nivel mundial, se han informado más de 500 millones de casos confirmados de COVID-19.



Imagen representativa de casos totales mundiales de Covid 19. Mapa interactivo de Johns Hopkins University and Medicine Coronavirus Resource Center.

Los recuentos de casos informados subestiman la carga general de COVID-19, ya que solamente se diagnostica y notifica una fracción de las infecciones agudas. Las encuestas de seroprevalencia en los Estados Unidos y Europa han sugerido que después de tener en cuenta los posibles falsos positivos o negativos, la tasa de exposición previa al SARS-CoV-2, reflejada por la seropositividad, supera la incidencia de casos notificados en aproximadamente 10 veces o más<sup>41, 42, 43, 44</sup>. Un estudio que utilizó múltiples fuentes de datos, incluidas bases de datos sobre recuentos de casos, muertes relacionadas con COVID-19 y seroprevalencia, estimó que para noviembre de 2021, más de 3 mil millones de personas, o el 44% de la población mundial, se habían infectado con el SARS-CoV -2 al menos una vez<sup>45</sup>. Se estimó que aproximadamente un tercio del total de casos ocurrió en el sur de Asia.

#### **4.2.2. Difusión**

La propagación de persona a persona es el modo principal de transmisión del SARS-CoV-2<sup>46</sup>. Se cree que ocurre principalmente a través del contacto a corta distancia (es decir, aproximadamente dos metros) a través de partículas respiratorias. El virus que se libera en las secreciones respiratorias cuando una persona infectada tose, estornuda o habla puede infectar a otra persona si se inhala o entra en contacto

directo con las mucosas. La infección también puede ocurrir si las manos de una persona se contaminan con estas secreciones o al tocar superficies contaminadas y luego se tocan los ojos, la nariz o la boca, aunque no se cree que las superficies contaminadas sean una ruta importante de transmisión.

El SARS-CoV-2 también puede transmitirse distancias más largas a través de la vía aérea (a través de la inhalación de partículas que permanecen en el aire con el tiempo y la distancia), pero la medida en que este modo de transmisión ha contribuido a la pandemia es incierta<sup>48, 49, 50</sup>. Los informes dispersos de brotes de SARS-CoV-2 han resaltado el potencial de transmisión aérea a larga distancia en espacios cerrados y mal ventilados. Los estudios experimentales también han respaldado la viabilidad de la transmisión aérea<sup>51, 52, 53</sup>.

#### **4.2.3. Tiempo de infecciosidad y eliminación viral**

Es más probable que las personas infectadas sean contagiosas dentro de los primeros 7 a 10 días de la infección, cuando los niveles de ARN viral de las muestras de las vías respiratorias superiores son más altos y es más probable que el virus infeccioso sea detectable<sup>54,62</sup>. Esto está respaldado por datos que evalúan la duración del riesgo de transmisión.

La duración de la eliminación del ARN viral es variable y puede aumentar con la edad y la gravedad de la enfermedad<sup>63-70</sup>. El ARN viral detectable no indica necesariamente la presencia de un virus infeccioso, y parece haber un umbral de nivel de ARN viral por debajo del cual es improbable la infecciosidad.

#### **4.2.4. Riesgo de transmisión en relación al tipo de exposición**

El riesgo de transmisión de un ser con infección por SARS-CoV-2 cambia según el tipo y la duración de la exposición, el uso de medidas preventivas y factores individuales, como puede ser la cantidad de virus en las secreciones respiratorias.

Las tasas de transmisión son elevadas ( $R_0=2.5$ ) y la carga viral puede estar en relación con la respuesta inmune y la gravedad del cuadro clínico de la persona infectada.

El riesgo de transmisión después del contacto con una persona con COVID-19 aumenta con la cercanía y la duración del contacto y parece más alto con el contacto prolongado en entornos cerrados. Si bien las tasas de transmisión son más altas en entornos domésticos y colectivos, los grupos de casos notificados con frecuencia después de reuniones sociales o de trabajo también resaltan el riesgo de transmisión a través del contacto social cercano, fuera del hogar<sup>71, 72, 73, 74</sup>.

Se cree que los eventos de superpropagación, en los que se pueden rastrear grandes grupos de infecciones hasta un solo caso índice, son los principales impulsores de la pandemia<sup>75, 76, 77</sup>.

El riesgo de transmisión en entornos al aire libre parece ser sustancialmente menor que en interiores, aunque los datos son limitados<sup>78</sup>. Sin embargo, el contacto cercano con una persona con COVID-19 sigue siendo un riesgo al aire libre.

El riesgo de transmisión con un contacto más indirecto no está bien establecido y es probable que sea muy bajo. Sin embargo, muchas personas con COVID-19 no informan haber tenido un contacto cercano específico con COVID-19 en las semanas previas al diagnóstico<sup>79</sup>.

#### **4.2.5. Transmisión asintomática o presintomática**

La transmisión de SARS-CoV-2 de personas con infección pero sin síntomas (incluidos aquellos que luego desarrollaron síntomas y, por lo tanto, se consideraron presintomáticos) ha sido bien documentada<sup>80-86</sup>.

La base biológica para esto está respaldada por un estudio de un brote de SARS-CoV-2 en un centro de atención a largo plazo, en el que se cultivó el virus infeccioso de muestras del tracto respiratorio superior con PCR positivas en pacientes

presintomáticos y asintomáticos tan pronto como seis días antes del desarrollo de los síntomas típicos<sup>87</sup>. Las concentraciones y el tiempo de duración del ARN viral en los pacientes asintomáticos también son similares a los de los pacientes con síntomas<sup>88</sup>. El riesgo de transmisión de un individuo asintomático parece menor que el de uno sintomático<sup>89-92</sup>.

Sin embargo, es menos probable que las personas asintomáticas o presintomáticas se aíslen de otras personas, y la medida en que la transmisión de dichas personas contribuye a la pandemia es incierta.

#### **4.2.6. Período de incubación**

El período de incubación de la COVID-19 es generalmente dentro de los 14 días posteriores a la exposición y la mayoría de los casos ocurren aproximadamente de cuatro a cinco días después de la exposición<sup>54, 93, 94</sup>, con un número de reproducción básico de 2,24-3,58.

Las determinaciones del período de incubación pueden tener baja precisión y pueden ser diferentes según el modo de evaluación de la exposición y los cálculos usados para la estimación.

#### **4.2.7. Respuestas inmunitarias después de la infección**

Después de la infección se inducen anticuerpos protectores específicos contra el SARS-CoV-2 y respuestas mediadas por células.

- **Inmunidad humoral:** posterior a la infección por el SARS-CoV-2, la mayor parte de los pacientes desarrollan anticuerpos séricos que se detectan contra el dominio de unión al receptor de la proteína de pico viral y la actividad neutralizante asociada<sup>55, 56</sup>. La magnitud de la respuesta de anticuerpos puede estar asociada con la gravedad de la enfermedad, y es posible que los pacientes con infección leve no desarrollen



anticuerpos neutralizantes detectables<sup>95, 96</sup>. La actividad neutralizante se ha asociado con la protección contra infecciones posteriores<sup>97</sup>.

- **Inmunidad mediada por células:** los estudios también identificaron respuestas de células T CD4 y CD8 específicas del SARS-CoV-2 en pacientes que se habían recuperado de COVID-19 y en personas que habían recibido la vacuna COVID-19, lo que sugiere el potencial para una T duradera respuesta inmune celular<sup>98-101</sup>.

- **Impacto incierto de la inmunidad a otros coronavirus:** si hay algún efecto protector sobre la infección por SARS-CoV-2 de una infección previa con coronavirus del resfriado común, es probable que sea pequeño. Varios estudios han intentado encontrar respuestas inmunitarias celulares y/o humorales de reacción cruzada a ccCoV y SARS-CoV-2 y determinar si estas respuestas afectan la incidencia clínica o la gravedad de COVID-19. Los hallazgos son heterogéneos y difíciles de interpretar. Algunos estudios han demostrado un efecto beneficioso de la inmunidad de infecciones previas por ccCoV en el curso de la COVID-19<sup>102,103</sup>, mientras que otros no han mostrado ningún efecto<sup>104</sup> o incluso un efecto adverso<sup>105</sup>.

#### ***4.3. Clínica presentada a raíz de infección por SARS-Cov-2 y curso clínico***

La entrada de CoV es un proceso consistente en varias etapas que subunidades de proteína S mediadoras de la unión del virus con el huésped, la participación del receptor, la actividad de la proteasa y la unión de la membrana viral y del huésped. La proteasa celular responsable del cebado de la proteína S es la serina proteasa 2 transmembrana, tanto en el caso del SARS-CoV como del SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 también usa catepsina B y L para la preparación de proteína S, de forma similar al SARS-CoV.

La mayor expresión de los receptores ACE2 podría hacer a los pacientes más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. Dado que la proteína S y los receptores ACE2 son mediadores clave para la entrada viral, la interrupción farmacológica de la unión de la proteína S a ACE2 podría ser un tratamiento eficaz<sup>106</sup>.

Existe una clasificación que permite diferenciar las fases del curso clínico del SARS-

CoV-2 según las denominadas etapas de Siddiqui<sup>107</sup>:

- Etapa I (leve): infección temprana: La etapa inicial sucede en la inoculación e inicio precoz de la enfermedad. Este hecho implica un período de incubación con presencia de síntomas leves e inespecíficos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio. El SARS-CoV-2 se une a su objetivo mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 en las células humanas. Estos receptores están presentes en alta concentración en el pulmón y en intestino delgado y endotelio vascular. El diagnóstico en esta etapa incluye la reacción en cadena de la polimerasa de muestras respiratorias, pruebas de suero para SARS-CoV-2 IgG e IgM, imágenes de tórax, hemograma completo y pruebas de función hepática. El hemograma completo puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anomalías significativas. El tratamiento en esta etapa se dirige principalmente al alivio sintomático. Si se demuestra que una terapia antiviral viable, como remdesivir, es beneficiosa, dirigirse a pacientes seleccionados durante esta etapa puede reducir la duración de los síntomas, minimizar la contagiosidad, y prevenir la progresión de la gravedad. En pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa de COVID-19, el pronóstico y la recuperación son excelentes.

- Etapa II (moderada): compromiso pulmonar (IIa) sin y (IIb) con hipoxia: En la segunda etapa de la enfermedad pulmonar establecida, la norma es la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón. Durante esta etapa, los pacientes presentan una neumonía viral, con tos, síndrome febril e hipoxia (definida como P/F < 300 mmHg). Las imágenes con radiografía de tórax o tomografía computarizada evidencian infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Los análisis de sangre revelan un aumento de la linfopenia, junto con transaminitis. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no de manera desmesurada. Es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para una estrecha observación y manejo. El tratamiento se basaría principalmente en medidas de apoyo y terapias antivirales disponibles, como remdesivir (de uso compasivo y de prueba). Es destacable que la procalcitonina sérica sea baja o normal en la mayoría de los casos de neumonía por COVID-19. En el estadio II temprano (sin hipoxia

significativa), se puede evitar el uso de corticoides en pacientes con COVID-19. Sin embargo, si se produce situación de hipoxia, es probable que los pacientes presenten mala evolución clínica y requieran ventilación mecánica y, en esa situación, creemos que el uso de una terapia antiinflamatoria, como los corticosteroides, puede ser útil. Por lo tanto, la enfermedad en estadio II debe subdividirse en estadio IIa (sin hipoxia) y estadio IIb (con hipoxia) <sup>107</sup>.

- Etapa III (grave): hiperinflamación sistémica: Un porcentaje pequeño de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, manifestada como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. La infección por COVID-19 da como resultado una disminución en los recuentos de células T auxiliares, supresoras y reguladoras. Los estudios han revelado que las citoquinas y biomarcadores inflamatorios como IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , proteína C reactiva, ferritina y el dímero D está significativamente elevado en aquellos pacientes con enfermedad más grave. La troponina y el péptido natriurético tipo B N-terminal pro también pueden estar elevados. Una forma similar a la linfocitosis hemofagocítica secundaria puede ocurrir en pacientes en esta etapa avanzada de la enfermedad. En esta etapa, son discernibles choque, vasoplejía, insuficiencia respiratoria e incluso colapso cardiopulmonar. La afectación de órganos sistémicos, incluso la miocarditis, se manifestaría durante esta etapa. La terapia personalizada en la Etapa III depende del uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que resulte abrumadoramente en una disfunción multiorgánica. En esta fase, el empleo de corticosteroides puede estar justificado junto con la utilización de inhibidores de citoquinas como tocilizumab (inhibidor de IL-6) o anakinra (antagonista del receptor de IL-1). La inmunoglobulina intravenosa puede desempeñar un papel en la modulación del sistema inmunológico en estado hiperinflamatorio. En general, el pronóstico y la recuperación son pobres, y el rápido diagnóstico y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento. Recientemente se informó el primer ensayo clínico controlado aleatorio abierto de terapia antiviral. En este estudio, 199 pacientes fueron asignados al azar a los agentes

antivirales lopinavir-ritonavir o al tratamiento estándar, y no se encontró que este régimen fuera particularmente efectivo. Una razón para esto puede haber sido que los pacientes se inscribieron durante la etapa pulmonar con hipoxia (etapa IIb) cuando la patogenicidad viral pudo haber sido solo un aspecto dominante menor de la fisiopatología general, y las respuestas inflamatorias del huésped fueron la fisiopatología predominante. Creemos que este sistema de clasificación de 3 etapas propuesto para la enfermedad de COVID-19 servirá para desarrollar un andamiaje uniforme para construir una experiencia terapéutica estructurada en pacientes con o sin trasplante, ya que los sistemas de atención médica a nivel mundial se ven asediados por esta crisis<sup>107</sup>.

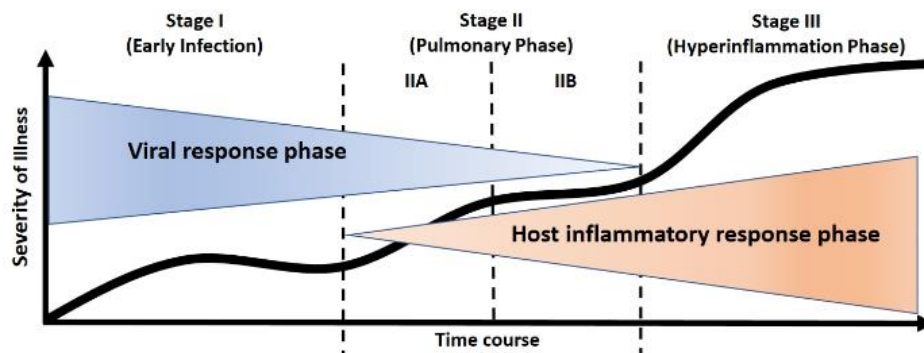


Imagen de clasificación de los estados patológicos de la COVID-19 y posibles dianas terapéuticas. La figura ilustra 3 fases crecientes de la progresión de la enfermedad de COVID-19, con signos, síntomas y posibles terapias específicas de fase asociadas. Imagen extraída de Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 May; 39(5):405-407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.

#### **4.3.1. Manifestaciones clínicas a nivel renal**

La lesión renal aguda ocurre en aproximadamente el 30 % de los pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y es una de las complicaciones extrapulmonares más comunes de esta enfermedad. Se deben considerar los mecanismos directos e indirectos de la lesión renal causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La imagen histológica de muestras de riñón obtenidas de pacientes con lesión renal aguda en el curso de COVID-19 está dominada por necrosis tubular aguda. Algunos pacientes también

tienen nefritis intersticial aguda, coágulos de sangre en los vasos renales y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (la variante con colapso de las asas vasculares). La hiperpotasemia y la acidosis que pueden ocurrir en estos pacientes son anomalías electrolíticas asociadas con la destrucción celular. La lesión renal aguda en COVID-19 no es causada principalmente por un efecto viral directo, sino por mecanismos fisiopatológicos indirectos<sup>108</sup>.

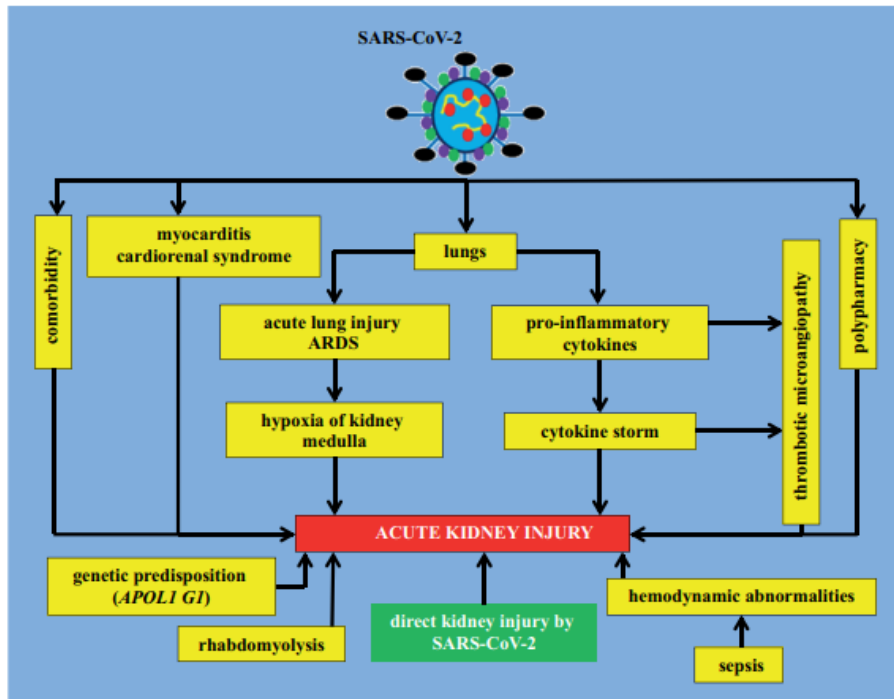


Fig. 2. Mechanisms of acute kidney injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19)

ARDS – acute respiratory distress syndrome; SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; APOE1 G1 – apolipoprotein L1 polymorphisms.

Imagen representativa de mecanismos de lesión renal aguda en COVID 19. Imagen extraída de Adamczak M, Surma S, Więcek A. Acute kidney injury in patients with COVID-19: Epidemiology, pathogenesis and treatment. Adv Clin Exp Med. 2022 Mar; 31(3):317-326. DOI: 10.17219/acem/143542.

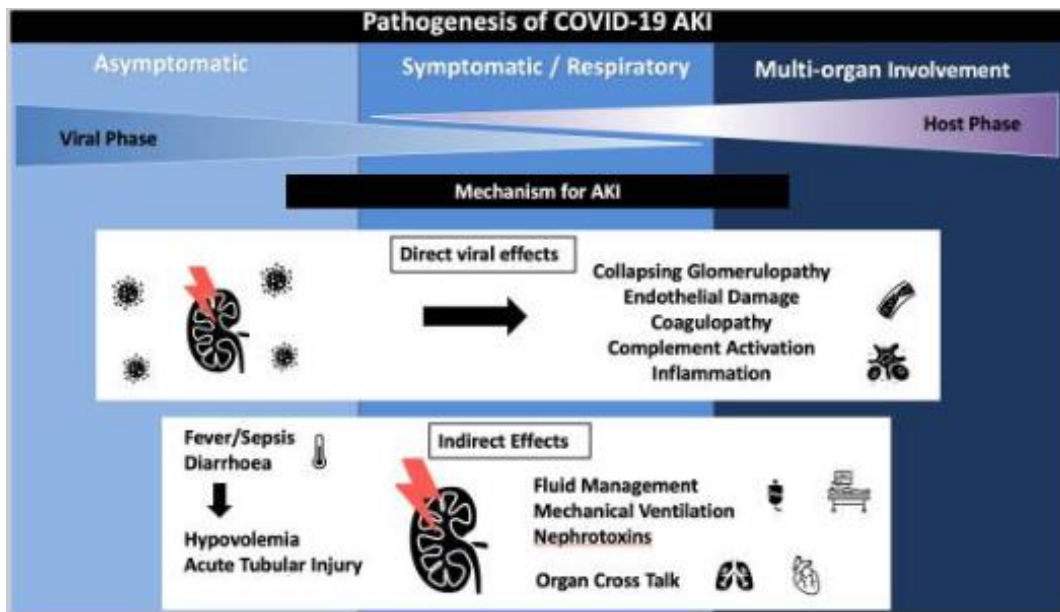


Imagen representativa de patogénesis de lesión renal aguda en COVID 19. Pathogenesis of COVID-19 AKI. The pathogenesis of AKI in patients with COVID-19 (COVID-19 AKI) is likely multifactorial, involving both the direct effects of the SARS-CoV-2 virus on the kidney and the indirect mechanisms resulting from systemic consequences of viral infection or effects of the virus on distant organs including the lung, in addition to mechanisms relating to the management of COVID-19. Imagen tomada de Hilton J, Boyer N, Nadim MK, Forni LG, Kellum JA. COVID-19 and Acute Kidney Injury. Crit Care Clin. 2022 Jul; 38(3):473-489. DOI: 10.1016/j.ccc.2022.01.002.

Los hallazgos histopatológicos en estos pacientes no difieren de la mayoría de los otros pacientes con insuficiencia renal aguda. Los principales mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la lesión renal aguda en la COVID-19 son: anomalías hemodinámicas, hipoxia y tormenta de citoquinas. Los métodos para tratar la enfermedad subyacente, es decir, COVID-19 en pacientes con lesión renal aguda y aquellos sin lesión renal aguda, son similares. Sin embargo, cabe destacar que en el tratamiento de la COVID-19 acompañada de insuficiencia renal aguda, la contraindicación de remdesivir se estima utilizando una tasa de filtración glomerular menor a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los principios generales de manejo en pacientes con COVID-19 y lesión renal aguda no difieren de los principios de manejo en pacientes con lesión renal aguda por otras causas.

La lesión renal aguda (LRA) es un diagnóstico clínico guiado por criterios estándar basados en cambios en la creatinina sérica, la diuresis o ambos. La gravedad de ésta está determinada por la magnitud del aumento de la creatinina sérica o la disminución de la diuresis. Ésta suele ocurrir en los primeros días de ingreso en pacientes con

insuficiencia renal crónica y a partir de la primera semana de ingreso en los pacientes con función renal previa normal. Entre las hipótesis sobre los mecanismos de daño renal se incluyen tanto la necrosis tubular aguda como los efectos citotóxicos directos del virus y el daño inmunomediado<sup>109</sup>.

Los pacientes que manifiestan tanto oliguria como azotemia y aquellos en los que estas deficiencias son persistentes tienen más probabilidades de tener una enfermedad más severa y peores resultados. Los resultados a corto y largo plazo son peores cuando los pacientes tienen algún estadio de LRA según ambos criterios<sup>110</sup>.

La comprensión de la LRA fue escasa a lo largo de los dos primeros milenios d.C. En 2004, los criterios RIFLE (Risk Injury Failure Loss End-stage renal disease) fueron presentados por la Acute Dialysis Quality Initiative, incluyendo cambios en la creatinina sérica o la diuresis como criterios a considerar<sup>111</sup>.

En cuanto a la medición de la creatinina, se utiliza una medida de referencia para aplicar los criterios de diagnóstico que se muestran en la tabla 1 y así estadificar a los pacientes. La estadificación es importante porque la etapa se correlaciona con resultados clínicos como la recepción de terapia de reemplazo renal y la mortalidad. En otras palabras, la mejor creatinina de referencia es la que el médico cree que es más representativa de la función renal premórbida del paciente<sup>111</sup>.

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5-1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (>26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6-12 hours
2	2.0-2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

*OR, In patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>*

Minimum criteria for Acute Kidney Injury include an Increase in SCr by ≥0.3 mg/dl (>26.5 μmol/l) observed within 48 hours; or an Increase in SCr to ≥1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or Urine volume <0.5 ml/kg/h for 6 hours.

Imagen explicativa de criterios y estadificación de la lesión renal aguda. Imagen extraída de Kellum JA. Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future. Crit Care Clin. 2015 Oct; 31(4):621-32. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.06.001.

Si un paciente presenta una historia clínica compatible con LRA y una creatinina anormal sin evidencia de enfermedad renal crónica por historia o examen, la mejor creatinina de referencia puede ser una derivada. Dado que una creatinina normal puede variar en más del doble según la demografía (especialmente la edad, la raza y el sexo), no es adecuado utilizar un único valor normal para todos los pacientes. En su lugar, los datos demográficos del paciente pueden ajustarse a las ecuaciones de GFR estimadas, como la ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD), utilizando una filtración glomerular renal de 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <sup>111</sup>.

Estimated baseline creatinine

Age (years)	Black males (mg/dl [μmol/l])	Other males (mg/dl [μmol/l])	Black females (mg/dl [μmol/l])	Other females (mg/dl [μmol/l])
20-24	1.5 (133)	1.0 (88)	1.3 (115)	1.2 (106)
25-29	1.5 (133)	1.2 (106)	1.1 (97)	1.0 (88)
30-39	1.4 (124)	1.2 (106)	1.1 (97)	0.9 (80)
40-54	1.3 (115)	1.1 (97)	1.0 (88)	0.9 (80)
55-65	1.3 (115)	1.1 (97)	1.0 (88)	0.8 (71)
>65	1.2 (106)	1.0 (88)	0.9 (80)	0.8 (71)

Estimated glomerular filtration rate = 75 (ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>) = 186 × (serum creatinine [SCr])<sup>-1.154</sup> × (age) - 0.203 × (0.742 if female) × (1.210 if black) = exp (5.228 - 1.154 × ln [SCr]) - 0.203 × ln (age) - (0.299 if female) + (0.192 if black). From Bellomo et al. Crit Care 2004; 8:R204-R212, used with permission.



Imagen representativa de creatinina basal estimada. Imagen extraída de Kellum JA. Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future. Crit Care Clin. 2015 Oct; 31(4):621-32. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.06.001.

Los pacientes que cumplen con los criterios de creatinina sérica y de diuresis para LRA tienen resultados dramáticamente peores en comparación con los pacientes que manifiestan LRA solo o predominantemente por un criterio. Estos resultados establecen la absoluta necesidad de evaluar la diuresis para la estadificación de la LRA. Otros investigadores han encontrado que la producción de orina es un marcador sensible y temprano de LRA y que se asocia con resultados adversos en pacientes críticamente enfermos.

Es importante destacar que algunos investigadores han demostrado que los cambios absolutos pequeños en la creatinina sérica en pacientes con creatinina basal baja son menos significativos que los cambios más grandes de la misma magnitud relativa en pacientes con niveles basales altos<sup>111</sup>.

#### **4.3.2. Manifestaciones clínicas a nivel hepático**

La lesión hepática asociada con COVID-19 es definida como el daño hepático sucedido durante la progresión de la enfermedad y su tratamiento.

La afectación hepática por SARS-CoV-2 está representada principalmente por el empeoramiento de la enfermedad hepática crónica subyacente, lo que lleva a la descompensación hepática y la insuficiencia hepática aguda sobre crónica, con mayor mortalidad. Los síntomas principalmente reportados en la literatura asociados a daño hepático y compromiso gastrointestinal son diarrea, náuseas, vómitos y pérdida de apetito. También se observó una función hepática anormal con el aumento de AST, ALT, lactato deshidrogenasa y bilirrubina y la disminución de la albúmina<sup>112</sup>.

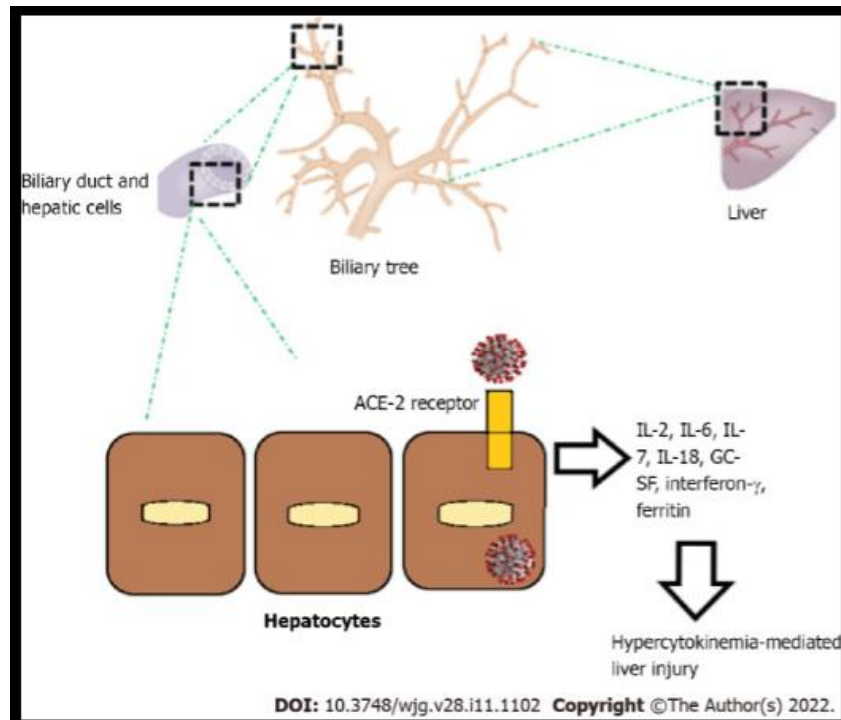


Imagen representativa lesión hepática y COVID 19. Imagen extraída de D'Ardes D, Boccatonda A, Cocco G, Fabiani S, Rossi I, Bucci M, Guagnano MT, Schiavone C, Cipollone F. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship. World J Gastroenterol. 2022 Mar 21; 28(11):1102-1112. DOI: 10.3748/wjg.v28.i11.1102.

### **4.3.3. Manifestaciones clínicas a nivel cardiovascular**

#### **\*\*\*Lesión cardíaca**

Numerosos estudios han informado de la lesión cardíaca aguda como una manifestación importante de la COVID-19. La lesión miocárdica detectada por la elevación de troponina se identifica comúnmente en pacientes hospitalizados con COVID-19, pero las causas de la lesión miocárdica no se han aclarado por completo, pudiendo estar asociada o no con alteraciones electrocardiográficas o ecocardiográficas. Las condiciones clínicas asociadas con la lesión miocárdica incluyen miocarditis, miocardiopatía por estrés e infarto de miocardio.

Los pacientes con presencia de lesión cardíaca suelen ser de edad avanzada y con alto porcentaje de comorbilidad, asociado a peores resultados con mayor morbimortalidad.

Se han descrito casos de lesión cardíaca en fases precoces de SDRA, aunque normalmente ocurre después del desarrollo de este distrés. Suele tener un mecanismo multifactorial, aunque la isquemia, la lesión del tejido cardíaco por su alta expresión en receptores ACE-2, el estrés, la inflamación sistémica, la disfunción microvascular y la rotura de placas están involucrados<sup>113, 114, 115</sup>.

### **\*\*\* Arritmia**

En la literatura médica se han descrito casos de sucesos arrítmicos asociados a la COVID 19. Las manifestaciones arrítmicas de COVID-19 incluyen arritmias auriculares como fibrilación auricular o aleteo auricular, disfunción del nódulo sinusal, anomalías en la conducción auriculoventricular, taquiarritmias ventriculares, paro cardíaco repentino y disautonomías cardiovasculares. Se han implicado varios mecanismos fisiopatológicos, como invasión viral directa, hipoxemia, inflamación local y sistémica, cambios en la fisiología de los canales iónicos, activación inmunitaria y desregulación autonómica. Se ha demostrado que el desarrollo de arritmias auriculares o ventriculares en pacientes hospitalizados con COVID-19 presagia un mayor riesgo de muerte en el hospital<sup>116</sup>.

### **\*\*\* Insuficiencia cardíaca, shock y miocardiopatía**

La insuficiencia cardíaca y la disfunción miocárdica han sido estudiadas en la COVID-19 con una incidencia notable del 50% como complicación en los pacientes fallecidos. La insuficiencia cardíaca en pacientes con COVID-19 puede precipitarse por una enfermedad aguda en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente conocida o no diagnosticada, pudiendo sufrir una descompensación aguda debido al desarrollo de la enfermedad COVID-19.

Se ha descrito en pacientes con COVID 19 casos de shock cardiogénico con necesidad de soporte circulatorio inotrópico y mecánico y, en algunos casos, oxigenación por

membrana extracorpórea venoarterial, así como casos de miocarditis fulminante confirmada mediante resonancia magnética cardíaca<sup>117-123</sup>.

#### **4.3.4. Manifestaciones clínicas a nivel trombótico**

Las personas con enfermedad por coronavirus 2019 pueden tener anomalías en la coagulación que crean un estado de hipercoagulabilidad, debido a la cuarta fase de la enfermedad o “fase trombótica”. En estos pacientes se pueden observar cifras de fibrinógeno, dímero D, tiempo de protrombina y un tiempo de tromboplastina parcial activado alargado, correlacionados con la gravedad de la enfermedad y mayor probabilidad de aparición de trombosis en la evolución de pacientes afectados por neumonía COVID-19<sup>124,127</sup>.

#### **4.3.5. Manifestaciones clínicas a nivel gastrointestinal**

Los pacientes con COVID-19 grave tienen un riesgo particularmente alto de desarrollar complicaciones gastrointestinales, estando presentes hasta en el 40% de los casos. El tropismo del SARS-CoV-2 por el tracto gastrointestinal es causado por la presencia de receptores ACE-2 en la parte superior del esófago, células epiteliales estratificadas y en los enterocitos en el íleon y el colon.

Los síntomas gastrointestinales más frecuentes son las náuseas, vómitos y diarrea, aunque también se han descrito casos de pancreatitis aguda, colecistitis aguda, ileo e intolerancia alimentaria, pseudoobstrucción colónica aguda e isquemia mesentérica potencialmente mortal<sup>128-131</sup>.

#### **4.3.6. Manifestaciones clínicas a nivel neurológico**

La distribución de los receptores ECA2 en el sistema nervioso, puede ser causante de las diversas manifestaciones neurológicas. Las manifestaciones neurológicas pueden ocurrir en aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados con COVID-19.

Los síntomas neurológicos más comunes en pacientes con COVID-19 son la cefalea, anosmia, ageusia, fatiga y mialgias.

Otras manifestaciones más graves como encefalopatía, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, encefalitis, coma, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, síndrome inflamatorio multisistémico o mielitis transversa han sido también ampliamente descritos en la literatura<sup>132, 133</sup>.

#### **4.3.7. Manifestaciones clínicas a nivel cutáneo**

Series de casos de todo el mundo han identificado una variedad de posibles manifestaciones dermatológicas de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>134-140</sup>. La frecuencia (que oscila entre el 0,2 y el 20,4 % de los casos). Tampoco está clara la asociación de ciertas manifestaciones cutáneas con la gravedad de la enfermedad ni con tratamientos administrados<sup>141</sup>. Se han descrito lesiones tales como erupción morbiliforme, lesiones acrales similares a pernio, urticaria, eritema macular, erupción vesicular, erupción papuloescamosa y púrpura retiforme.



Imagen representativa de exacerbación en fase de progresión en un paciente con COVID-19 y fenómenos isquémicos acrales, con ampollas y gangrena seca en los pies. Imagen extraída de Y. Zhang, W. Cao, M. Xiao, Y.J. Li, Y. Yang, J. Zhao, *et al.* Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.*, 41 (2020), pp. E006. <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006>.

#### **4.3.8. Manifestaciones clínicas a nivel otorrinolaringológico**

Los síntomas de la esfera ORL son el primer síntoma de la COVID-19 en un alto porcentaje de casos, generalmente disfunción olfatoria y del gusto, obstrucción nasal y dolor facial. En un metanálisis de estudios observacionales, las estimaciones de prevalencia agrupadas para anomalías del olfato o el gusto fueron del 52 y el 44 %, respectivamente<sup>142-144</sup>.

#### **4.4. Evaluación diagnóstica de SARS-COV-2**

##### **4.4.1. Detección molecular**

Los instrumentos de diagnóstico de COVID-19 suelen estar disponibles basados en la detección molecular en el mercado. La detección molecular, la cual se clasifica en dos grupos principales basados en métodos basados en ácidos nucleicos y proteínas, es la tecnología más potente para detectar el SARS-CoV-2 hasta el momento.

Algunas de ellas son pruebas de laboratorio, como la secuenciación de próxima generación (NGS), PCR, ensayo inmunoenzimático (ELISA) e inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA). Además de la detección de ácidos nucleicos y proteínas se han establecido otras pruebas para detectar el virus completo en muestras como la virometría de flujo<sup>145</sup>.

##### **4.4.1.1. Detecciones basadas en ácidos nucleicos**

\*\*\*Métodos basados en la amplificación de ácidos nucleótidos

La detección del genoma viral del SARS-CoV-2, formado por ssRNA, se realiza eficazmente mediante transcripción inversa cuantitativa PCR cuantitativa de transcripción inversa (RT-qPCR), siendo el patrón oro del diagnóstico molecular, calculando los ciclos de umbral de positividad (CT) relacionados inversamente con la carga viral.

Las pruebas contienen extracción/purificación del ácido nucleico de las muestras y finalmente RT-PCR. Los kits de detección aprobados se basan en diferentes dianas virales, incluyendo RdRp, envoltura (E), espiga (S), marco abierto de lectura (ORF1ab) 1a y proteína de la nucleocápside (N). Aunque la RT-qPCR es sensible y fiable, requiere al menos 2 horas. Necesita un instrumento específico, técnicos formados y laboratorios bien equipados, lo que limita su aplicación en laboratorios con menor equipamiento o in situ.

Un método denominado RTLAMP (reverse transcription amplificación isotérmica mediada por bucle) se ha desarrollado para la detección rápida y sencilla del ácido nucleico del SARS-CoV 2. La reacción LAMP, que es un ensayo fiable y rápido con un bajo coste de equipo, se lleva a cabo a temperatura constante (normalmente 65 °C) durante 20 minutos. El resultado de la prueba se detecta mediante un cambio de color, que puede analizarse directamente a simple vista.

Debido al hecho de que este método utiliza cuatro conjuntos de cebadores dirigidos a los genes ORF1ab, S, y N del SARS-CoV-2, su especificidad es alta. El límite de detección de la técnica fue de 80 copias de ARN viral por mililitro de muestra.

Otra técnica basada en amplificación isotérmica (IA) es la amplificación con recombinasa polimerasa, que no requiere una máquina de PCR. La amplificación se realiza con una combinación específica de enzimas y proteínas, seguida de mediciones de fluorescencia mediante escáneres de tubo para detectar.

Todo el proceso se realiza a una temperatura constante (entre 39 y 42°C) por debajo de 20 min y la sensibilidad y especificidad clínicas de esta prueba sobre el SARS-CoV-2 son del 98% y el 100%, respectivamente. Estos métodos robustos, precisos y sencillos métodos de operación han resuelto problemas de RT-qPCR como el tiempo y los equipos costosos.

El tiempo durante el que las RT-PCR de muestras del tracto respiratorio permanecen positivas es más prolongado que la presencia de virus viable en dichas muestras. En pacientes con formas leves la duración media de la detección de ARN de SARS-CoV-2 es de alrededor de 10-12 días en tracto respiratorio superior y 24 días en inferior. En pacientes con formas moderadas o graves, la duración media de la detección es de 16 días en tracto respiratorio superior y 23 días en tracto respiratorio inferior.

No obstante, existe la necesidad de un proceso de un solo paso para amplificación del ARN directamente de una muestra de exudado faríngeo sin extracción de ARN, que puede utilizarse como prueba rápida in situ<sup>145</sup>.

### \*\*\* Tecnología CRISPR/Cas

Los sistemas de reconocimiento de ácidos nucleicos basados en las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas (CRISPR) incorporan amplificación con recombinasa polimerasa con enzimología CRISPR-Cas 12/13 para la detección de objetivos específicos. En un estudio, SHERLOCK (desbloqueo enzimático de reportero de alta sensibilidad) iba dirigida a los genes S y ORF1ab. En este método, primero se realiza la amplificación mediante amplificación con recombinasa polimerasa y, a continuación, se dirige a la secuencia de ARN viral preamplificada mediante Cas13, lo que genera fluorescencia y detección de COVID-19.

Para que SHERLOCK pueda realizar un ensayo de detección rápida, introdujeron STOCOVID (SHERLOCK in One Pot), realizado a una sola temperatura sin la necesidad de extracción de muestras y una sencilla mediante lectura de flujo lateral. En la actualidad, dos de las pruebas de diagnóstico del SARS-COV-2 basadas en CRISPR están disponibles para su uso sobre el terreno, y cada vez serán más comunes.

Hoy en día, a pesar de los nuevos y valiosos enfoques para la detección del SARS-CoV-2, la gran mayoría de las pruebas en todo el mundo todavía se realizan utilizando métodos basados en PCR. Hasta la fecha entre los ensayos moleculares disponibles



para la detección de SARS-CoV-2 en los Estados Unidos, el 90% son métodos basados en PCR<sup>145</sup>.

### \*\*\*Métodos basados en secuencias

La secuenciación del genoma completo es otra tecnología para identificar los ácidos desoxirribonucleicos (ADN), que pueden utilizarse para la detección y evaluación de las propiedades mutacionales del SARS-CoV-2. Debido a que es costoso, requiere mucho tiempo y complejo, este método no es adecuado para pruebas cruciales y a gran escala. Por lo tanto, se desarrollaron nuevas estrategias basadas en la secuenciación.

Un laboratorio de Wuhan ha desarrollado un nuevo método, la secuenciación nanoporosa de dianas. En el paso primario, se realiza la amplificación de diferentes fragmentos del gen del SARS-CoV-2. La plataforma de nanoporos participa en la secuenciación de los amplicones.

El sistema nanopore puede secuenciar y evaluar los resultados al mismo tiempo, lo que nos permite detectar el SARS-CoV-2 en corto tiempo. Además, mediante la adición de múltiples cebadores característicos, que puede utilizarse para analizar e identificar simultáneamente varios tipos de virus, incluida la gripe.

En una de las investigaciones publicadas, INSIGHT (Isothermal NASBA sequencing-based high-throughput test) tuvo un papel importante. Se trata de un enfoque en dos fases y se realiza mediante una amplificación isotérmica basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA) seguida de NGS (secuenciación de nueva generación). La sensibilidad de este método es alta (10-100 copias por reacción), y la confirmación de los resultados rápidos de la primera etapa mediante análisis NGS mejora la precisión de la prueba de forma de alto rendimiento.

Otra estrategia son los ensayos de diagnóstico en paralelo masivo, que combina transcriptasa inversa (RT), PCR y NGS para la detección. Los cebadores RT con secuencias con tres amplicones (N1 y N2 SARSCoV-2, RNasa P control humano). Tras la reacción de RT, el DNA de las muestras de los pacientes se agrupan y amplifican en una única PCR, seguida de NGS. El uso de cebadores en el paso de RT permite a este método realizar simultáneamente miles de mediciones de ARN viral en un único ensayo. Estos métodos son transportables, escalables, precisos, rápidos y rentables, para la detección del SARS-CoV-2; sin embargo, se necesita un mayor desarrollo para su uso práctico<sup>145</sup>.

### \*\*\* VIRTUS

Se ha desarrollado un sensor denominado VIRTUS (Viral Transcript Usage Sensor) para detectar y cuantificar transcritos de ARNm en los datos de RNA humanos tradicionales.

VIRTUS se aplica para identificar las células que albergan virus activados y no el número de copias del virus, la composición de múltiples virus en una célula, y las diferencias de expresión entre células infectadas y no infectadas<sup>145</sup>.

#### **4.4.1.2. Detecciones basadas en proteínas**

También se han utilizado ensayos inmunológicos para la detección de COVID-19. Se han clasificado en detección basada en antígenos y detección basada en anticuerpos (serológica) basada en antígenos.

Las pruebas basadas en antígenos del SARS-CoV-2 tienen un menor coste con un resultado rápido, siendo predictoras del potencial de transmisión del individuo. Aunque presentan una alta sensibilidad y especificidad en pacientes sintomáticos, no existe demasiada información con respecto a pacientes asintomáticos.

La detección mediante serología no es el método más adecuado para el diagnóstico de pacientes sintomáticos, aunque permiten el estudio de la seroprevalencia, y determinación de infecciones pasadas/asintomáticas. Tienen una especificidad muy elevada y la sensibilidad está relacionada de forma dependiente con el tiempo desde inicio de síntomas.

Se han utilizado como herramientas de diagnóstico mediante ELISA y el ensayo de flujo lateral (LFA) con muestras nasofaríngeas y orofaríngeas y mAbs dirigidos a antígenos del SARS-CoV-2. Sin embargo, existe preocupación sobre su sensibilidad.

Un estudio halló que una prueba de diagnóstico rápido del antígeno COVID-19 basada en la tecnología LFA tenía una sensibilidad del 82,2% para valores de CT inferiores a 25.80. A diferencia de las pruebas de antígenos que pueden utilizarse como herramientas de detección de la infección vírica, los inmunoensayos serológicos tienen funciones diferentes y sirven como herramientas de cribado y vigilancia durante la prevalencia de la enfermedad.

Los anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 suelen detectarse más de 1 semana después de la aparición de los síntomas. Para reconocer estos anticuerpos en muestras de suero, se utiliza la nucleocápside viral recombinante o espiga (spike), proteínas virales recombinantes de la nucleocápside o de la espiga (S), parte de ellas como S1, S2 y RBD, o una mezcla, se han inmovilizado para detectar diferentes clases de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, que incluyen inmunoglobulina A (IgA), IgM, IgG o IgM/IgG en total.

La utilización de antígenos virales enteros para métodos serológicos al contener dominios conservados, plantea la reactividad cruzada con otros CoV circulantes comunes.

La detección de COVID-19 basada en proteínas no se limita al ELISA manual. ELISA digital, CLIA, resonancia superficial (SPR), citometría de flujo, inmunoensayo de flujo lateral, y el inmunoanálisis son otras pruebas basadas en proteínas que se han utilizado o se están utilizando para el diagnóstico del SARS CoV- 2.

ELISA digital, también llamada matriz de molécula única (Simoa), es una técnica cuya sensibilidad está en el rango femtomolar. En este método, las cantidades del array son casi dos mil millones de veces inferiores a las de un ELISA tradicional. En un estudio, el desarrollo de un inmunoensayo Simoa en el sistema automatizado se planteó para identificar la proteína N del SARS-CoV-2 en sangre venosa y capilar. En otro estudio, se desarrolló un ELISA digital ultrasensible basado en un Simoa, que es rápido y puede detectar simultáneamente la espiga de la espiga y la nucleocápside del SARS-CoV-2.

El CLIA es un inmunoensayo en fase sólida en el que la etiqueta es una molécula luminiscente. Otras ventajas de este método incluyen la alta intensidad de la señal, la ausencia de emisiones interferentes y un tiempo de incubación reducido.

En un estudio sobre diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, se demostró que la especificidad para IgG era superior al 98% para CLIA.

SPR es técnica sin etiqueta y no requiere reactivos, ensayos o pasos laboriosos de preparación de muestras, y se utiliza sobre todo para biomoléculas de gran tamaño. Este método óptico se ha incorporado a las herramientas de inmunoensayo, especialmente en la detección de anticuerpos. En el mismo contexto, un sensor que detecta anticuerpos nucleocápsidos específicos contra el COVID-19, puede utilizar suero humano como muestra.

El método de citometría de flujo también se estudió en células de riñón embrionario humano 293 (HEK 293) para evaluar las reacciones de anticuerpos IgG e IgM. En

cuanto a los resultados la especificidad y sensibilidad fueron comparables a ELISA o CLIA<sup>145</sup>.

#### **4.4.1.3. Puntos clave**

Las pruebas de laboratorio requieren materiales y equipos caros y requieren tiempo. En cambio, los dispositivos expuestos son pruebas sencillas, baratas e internas que suelen tardar menos de 1 hora en garantizar la respuesta. Desde el 12 de octubre de 2021, la Foundation for Innovative New Diagnostics, que publica las listas de todos los inmunoensayos disponibles comercialmente moleculares para COVID-19, informa de que alrededor de 402 tiras o casetes de ensayo de flujo están disponibles comercialmente.

El inmunoensayo basado en microfibras, que consiste en detección de antígenos para capturar anticuerpos específicos, y LFA son algunos de los dispositivos POC de detección molecular. LFA es un tipo de dispositivo basado en celulosa y suele emplear nanopartículas de oro para marcar antígenos o anticuerpos e identificar anticuerpos o antígenos específicos del SARS-CoV-2 en las muestras.

Los LFA también se han utilizado para el reconocimiento de ácidos nucleicos. De hecho, el dispositivo LAMP POC se utiliza para el reconocimiento de COVID-19, una combinación de tira de flujo lateral y el ensayo LAMP.

El otro método de atención final es LFA con reacción en tira de flujo lateral, que es un método a base de ácidos nucleicos y puede realizarse en menos de 20 minutos a 10-37°C.

En conclusión, los diagnósticos son esenciales para hacer frente a brotes para el diagnóstico, la vigilancia, el diseño de vacunas, etc. Los métodos de diagnóstico de la COVID-19 son diferentes en sensibilidad, precisión, especificidad y aplicación. Por

ejemplo, la RT-PCR es un método para detectar el ácido nucleico vírico, mientras que las pruebas serológicas son diferentes, beneficiosas para la vigilancia y los estudios de vacunas, en la prevención de falsos negativos en COVID-19 y otras enfermedades respiratorias incluyen el método de muestreo, tiempo de muestreo basado en el inicio de los síntomas, y el método de transmisión de la muestra al laboratorio. El otro parámetro importante es la selección de una diana adecuada en la virología y biología del SARS-CoV-2. Hasta la fecha, se han comercializado diversas pruebas, y otras se encuentran en fase de investigación y desarrollo<sup>145</sup>.

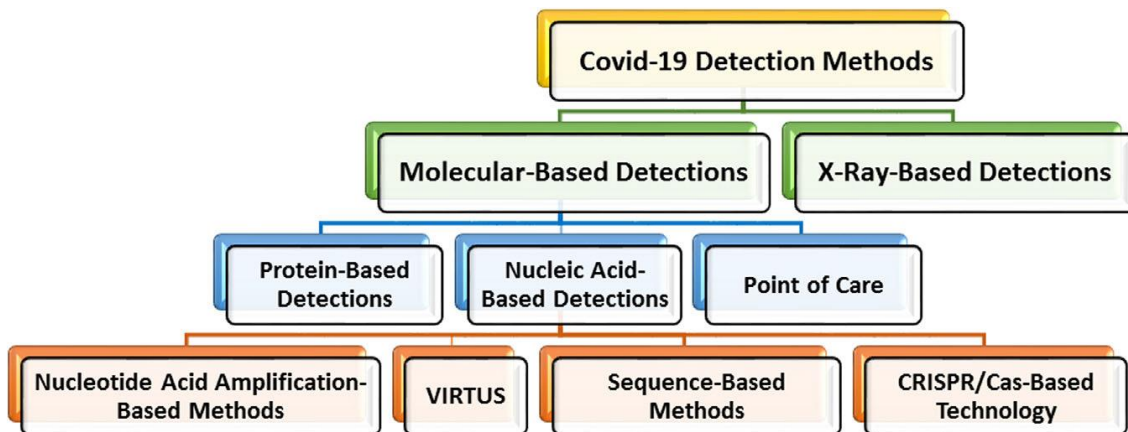


Imagen representativa de métodos de detección de COVID 19. Imagen extraída de Aghamirza Moghim Aliabadi H, Eivazzadeh-Keihan R, Beig Parikhani A, Fattahi Mehraban S, Maleki A, Fereshteh S, Bazaz M, Zolriasatein A, Bozorgnia B, Rahmati S, Saberi F, Yousefi Najafabadi Z, Damough S, Mohseni S, Salehzadeh H, Khakyzadeh V, Madanchi H, Kardar GA, Zarrintaj P, Saeb MR, Mozafari M. COVID-19: A systematic review and update on prevention, diagnosis, and treatment. MedComm (2020). 2022 Feb 17; 3(1):e115. DOI: 10.1002/mco2.115.

#### **4.4.2. Detecciones basadas en Radiología**

Hoy en día, la RT-PCR se utiliza como un método estándar aceptado para la identificación de la infección por COVID-19. Sin embargo esta prueba de laboratorio es cara y requiere mucho tiempo.

Además, el resultado falso negativo de la prueba es posible debido a la insuficiente cantidad de carga viral y un método de extracción incorrecto. Teniendo en cuenta

todas estas desventajas, necesitamos una forma precisa, rápida y rentable de detectar COVID-19.

La tomografía computarizada torácica puede ser una herramienta indispensable para cribado y diagnóstico de personas con sospecha de COVID-19. La importancia de la tomografía computarizada no sólo se limita a la detección y el diagnóstico, sino que esta prueba también puede utilizarse para la evaluación del tratamiento y el seguimiento.

Los hallazgos radiológicos pueden ser variables dependiendo de la edad de los pacientes, grado de progresión del cuadro clínico, inmunidad, comorbilidades asociadas y tratamientos administrados. Los pacientes de edad avanzada suelen mostrar hallazgos de imagen patológicos de mayor extensión. La aparición de opacidades en vidrio deslustrado de carácter bilateral y periférico, de forma aislada o en combinación con consolidaciones pulmonares son los hallazgos más frecuentes. Se han descrito otras lesiones pulmonares como broncograma aéreo, patrón en empedrado, opacidades lineales, neumonía organizada, sombreado parcheado local o bilateral, engrosamiento del tabique interlobulillar, derrame pleural, adenopatías mediastínicas o bronquiectasias por tracción, aunque en menor porcentaje de casos.

No obstante, algunos estudios informaron de que los pacientes con una forma grave de COVID-19 tienen resultados positivos de RT-PCR con tomografía sin anomalías. Una posible explicación de este fenómeno es que el SARS-CoV-2 se dirige a múltiples órganos, como el corazón, el riñón y el hígado, por lo que deben realizarse más estudios para una mejor comprensión. Según un metaanálisis, la sensibilidad de la tomografía torácica fue alta en Wuhan (96-99%) y en otras regiones del mundo variaba del 61% al 98%<sup>145</sup>.

La sensibilidad de la radiografía de tórax es menor que la de la tomografía computarizada, con cifras aproximadas del 59%, siendo su rendimiento diagnóstico limitado para la detección de lesiones<sup>145</sup>.

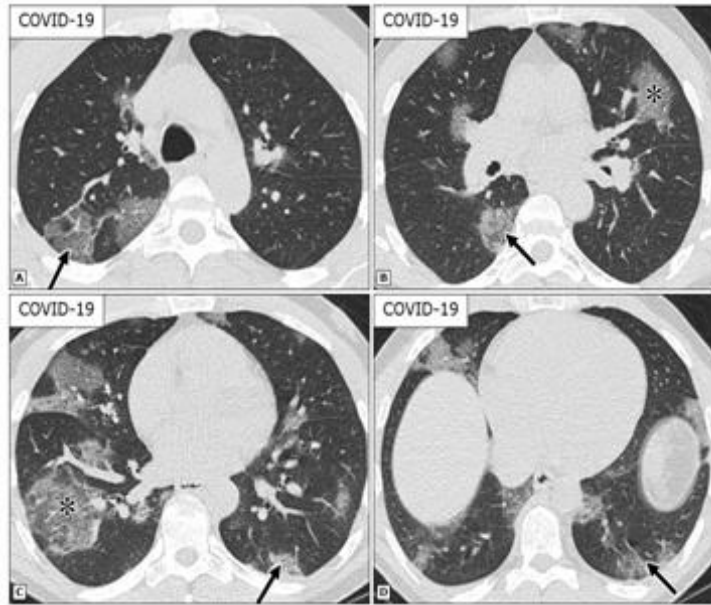


Imagen de tomografías axiales computarizadas de pacientes COVID 19. Imagen extraída de From: Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020; 2:2. Available at: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/ryct.2020200152>.

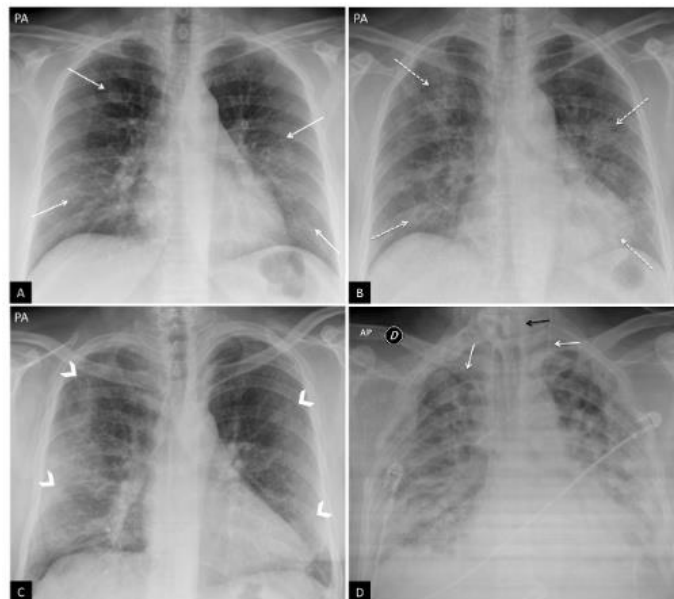


Imagen radiográfica con hallazgos típicos de la neumonía COVID-19. A) Mujer con de enfermedad COVID-19. Radiografía de tórax posteroanterior (PA). Patrón intersticial-reticular de predominio periférico (flechas). B) Misma paciente que en imagen A. Radiografía de tórax postero-anterior realizada 3 días posterior. PCR positiva para SARS-CoV-2. Aunque la radiografía está con menor inspiración, se evidencia la aparición de opacidades alveolares redondeadas bilaterales y de carácter periférico. C) Varón de 57 de edad con sensación disnea y PCR positiva para SARS-CoV-2. Opacidades periféricas bilaterales en todos los campos pulmonares. D) Varón de 45 años con disnea con confirmación de COVID-19 por PCR. Radiografía de tórax anteroposterior con áreas de consolidación confluentes difusas bilaterales que



afectan a ambos pulmones. Imagen extraída de Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. Radiología (Engl Ed). 2021 Jan-Feb; 63(1):56-73. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rx.2020.11.001.

## 5. Influencia de la procalcitonina y enfermedad por COVID

### 5.1. Definición de procalcitonina

La PCT es un péptido de 116 aminoácidos, precursor de la calcitonina, explicado por primera vez por Le Moullec et al en 1984; sin embargo, su importancia diagnóstica no se reconoció hasta 1993. En 1993, Assicot et al demostraron una correlación positiva entre los niveles séricos altos de PCT y los pacientes con resultados positivos para casos de infección bacteriana y sepsis, siendo la hormona que está relacionada con la regulación del metabolismo cálcico. Se ha convertido así en un nuevo biomarcador prometedor para la detección temprana de infecciones bacterianas sistémicas<sup>146</sup>.

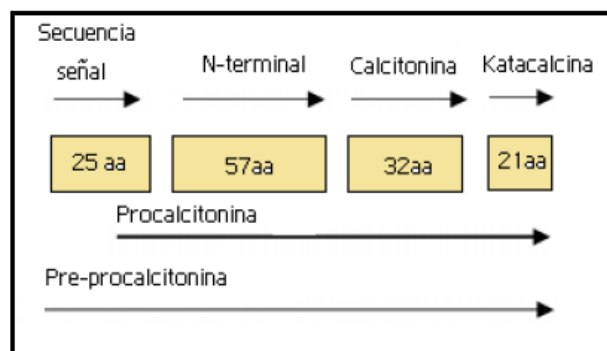


Figura 1.6. Estructura de la PCT

Imagen de estructura de procalcitonina. Imagen tomada de ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA. Sepsis biomarkers: A review Title in Spanish: Biomarcadores empleados en sepsis: Un review Ana Hernando Holgado<sup>1</sup>, Luis García de Guadiana<sup>2</sup>, Ana Fernández-Carballido <sup>1</sup>, \*, M. Dolores Albaladejo Otón<sup>2</sup> <sup>1</sup> Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. UCM. <sup>2</sup> Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía.

La procalcitonina se origina del gen CALC-I que da lugar al calcitonin gene related peptide en las células del sistema nervioso central y a la pre procalcitonina en las células C tiroideas. Dicha prohormona procede de la rotura de la pre-pro hormona en situación habitual, en las células C de la glándula tiroides, que dará lugar a la hormona

activa en la situación final. Sin embargo, en las infecciones severas existe una síntesis en tejidos extratiroides, generalmente en el sistema mononuclear fagocítico<sup>146</sup>.

Además, relevaron que la PCT no se incrementaba en las infecciones virales y que los niveles séricos de PCT descendían después de la administración de terapias antibióticas oportunas. Los biomarcadores inflamatorios actuales, como la proteína C reactiva (PCR), carecen de la especificidad necesaria para diagnosticar con precisión infecciones bacterianas frente a infecciones no bacterianas.

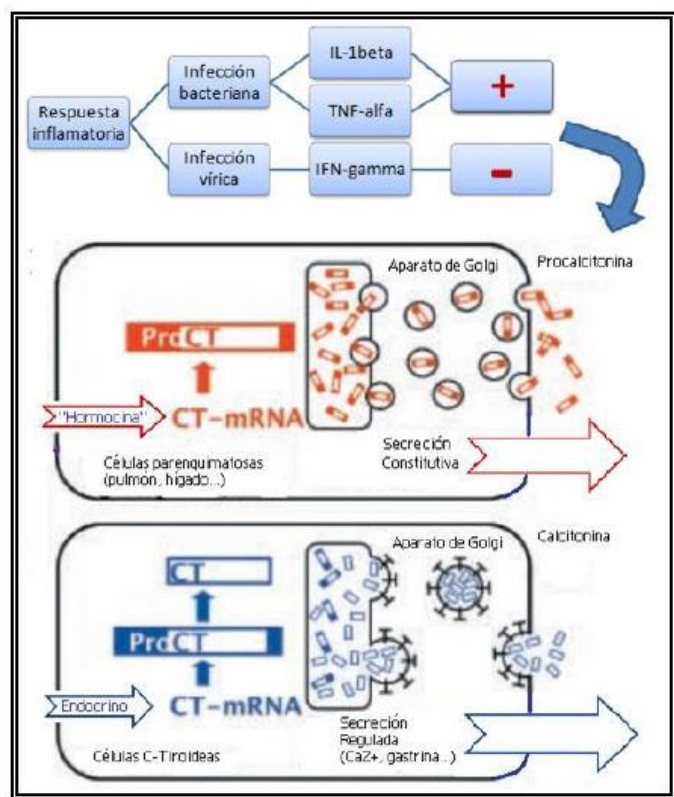


Imagen de proceso de liberación de la PCT. Imagen extraída de ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA. Sepsis biomarkers: A review Title in Spanish: Biomarcadores empleados en sepsis: Un review Ana Hernando Holgado<sup>1</sup>, Luis García de Guadiana<sup>2</sup>, Ana Fernández-Carballido <sup>1</sup>, \*, M. Dolores Albaladejo Otón<sup>2</sup> <sup>1</sup> Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. UCM. <sup>2</sup> Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía.

## 5.2. Fisiopatología procalcitonina

En condiciones habituales de homeostasis, la preprocalcitonina padece una síntesis inicial por parte de las células C del tiroides. Posteriormente, este péptido se modifica

en procalcitonina a través de la rotura de una secuencia señal de 25 aminoácidos por endopeptidasas. El elemento final, la calcitonina, la hormona de 32 aminoácidos encargada de la regulación del calcio sérico, se forma posterior a la conversión por la enzima prohormona convertasa. De forma habitual, las condiciones fisiológicas dan como consecuencia niveles muy disminuidos de procalcitonina sérica (menos de 0,05 ng/mL). Sin embargo, la síntesis de PCT puede aumentar (hasta 100 a 1000 veces) como resultado de endotoxinas y/o citocinas (p. ej., interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa e IL-1b), que actúan sobre diversos tejidos. Se ha encontrado que la síntesis extratiroidea de PCT ocurre en el hígado, el páncreas, los riñones, los pulmones, el intestino y dentro de los leucocitos. Sin embargo, es importante destacar que se ha evidenciado que la síntesis de PCT está eliminada dentro de estos tejidos en ausencia de infección bacteriana. Por el contrario, las citocinas, como el interferón (INF)-gamma, que se liberan después de una infección viral, conducen a una regulación negativa de la PCT, lo que destaca otra ventaja de los ensayos de PCT<sup>147</sup>.

La vía específica de eliminación de la PCT no ha sido establecida, aunque probablemente sea degradada por proteolisis. Según los estudios realizados por Meisner y cols., la excreción renal de PCT es muy escasa, aproximadamente un tercio de la concentración plasmática y, por tanto, sus concentraciones hemáticas no se verán afectadas como consecuencia de una insuficiencia renal. Jensen y cols apuntan que, aunque la evidencia actual es limitada, la PCT parece no perder utilidad diagnóstica en pacientes con insuficiencia renal, cualquiera que sea el grado de la misma<sup>148</sup>.

### **5.3. Funciones biológicas**

A pesar de las elevadas pruebas por descubrir la labor fisiológica de la PCT, todavía es poco conocido. Con respecto al sistema inmune, estudios experimentales defienden la hipótesis de una función inmunomoduladora de la PCT en la infección bacteriana. Los estudios de Nylén y cols defienden que la PCT podría ejercer como un mediador proinflamatorio y que cantidades elevadas de PCT se asocian con un incremento de la

mortalidad. La PCT también presenta propiedades relacionadas con la quimiotaxis de los monocitos. Estudios *in vitro* han evidenciado que la PCT incita a la producción de cAMP en los monocitos e induce su migración. También se conoce que la PCT modula la generación de óxido nítrico (NO). Los estudios realizados por Hoffmann y cols demuestran que la PCT amplifica la expresión del gen que codifica para la NO sintasa, aumentando de esta forma la producción de NO. Dado que el NO actúa como un potente vasodilatador, reduce el estrés oxidativo y es responsable de la actividad citotóxica de los macrófagos, su síntesis puede tener algún papel beneficioso en la patogenia de la sepsis<sup>148</sup>.

#### ***5.4. Función de la procalcitonina como biomarcador infeccioso***

La procalcitonina se ha convertido en un marcador diagnóstico que proporciona información sobre la probabilidad de infección bacteriana y la resolución de la enfermedad teniendo un gran potencial para mejorar la evaluación clínica de los pacientes y ayudando a los médicos a mejorar la toma de decisiones sobre antibióticos y mejorar potencialmente los resultados clínicos. Los niveles de PCT pueden ayudar a discriminar las enfermedades bacterianas de las virales y se ha demostrado que conducen a una disminución de las tasas de prescripción de antibióticos de manera segura y a la interrupción temprana de la terapia. La expresión de PCT aumenta en las células epiteliales que se encuentran con patógenos bacterianos y, por lo tanto, proporciona información sobre el riesgo de infección bacteriana en la evaluación inicial del paciente<sup>149</sup>.

La procalcitonina en personas sanas es segregada por las células C tiroideas, mostrándose valores en plasma muy descendidos y ocasionalmente indetectables (0,5-2 ng/ml). En pacientes sépticos también la sintetizan los macrófagos y células monocíticas de varios órganos, especialmente el hígado, elevándose su concentración sanguínea y pudiendo llegar a ser incluso mayor de 100 ng/ml.

En caso de infección, la PCT actúa como quimiocina y modula la producción de citocinas antiinflamatorias y del enzima óxido nítrico sintetasa<sup>149</sup>. Estudios en

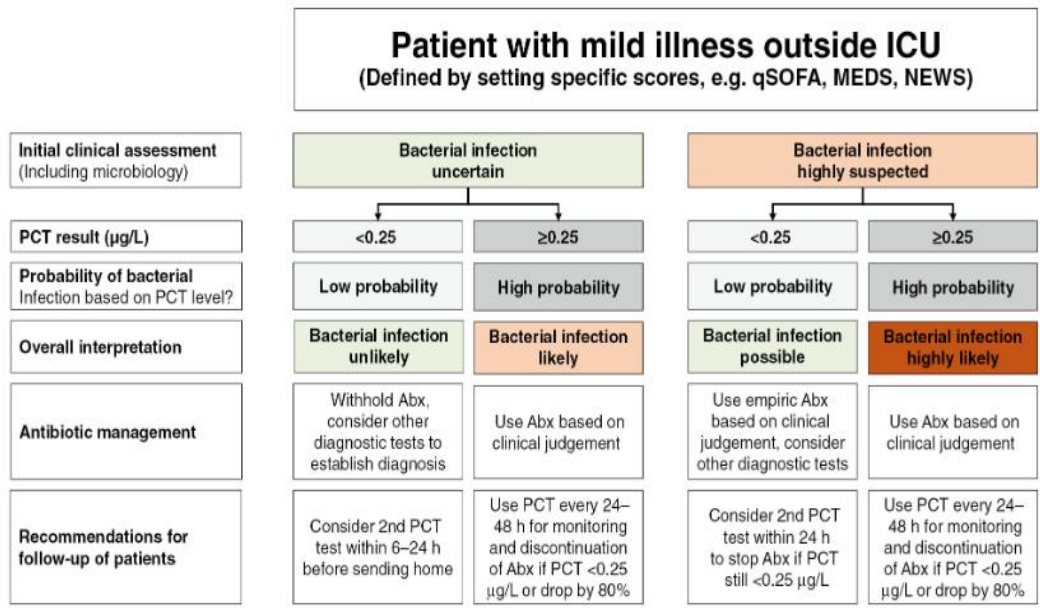
voluntarios sanos muestran que, tras la administración de una endotoxina es posible detectar la PCT en plasma a las 2-3 horas y que se alcanza el nivel máximo entre 8-24 horas (más rápido que la PCR), siendo una molécula muy estable tanto in vitro como in vivo.

En las infecciones víricas se suele contemplar simplemente una elevación discreta de las cifras de PCT y no se ha evidenciado su elevación en infecciones fúngicas. La eliminación de PCT es poco conocida, probablemente es degradada por otras proteínas plasmáticas por procesos de proteólisis<sup>149</sup>.

No existe acuerdo sobre cuáles son los valores umbrales de este marcador: hay trabajos que describen que cifras menores a 0.25 ng/ml se han asociado con una baja probabilidad de padecer una infección bacteriana y valores superiores a 0.5 ng/ml se relacionan con alta probabilidad de padecerla, con una especificidad de la PCT del 96%. En los pacientes con infecciones no invasivas, observaron aumentos leves 0.1-0.5 ng/ml, y niveles inferiores a 0,1 ng/ml en pacientes sin infección<sup>149</sup>.

Se ha demostrado que en aquellos pacientes con buena respuesta al tratamiento antibiótico se produce un descenso significativo de los niveles de PCT y que un aumento o no descenso de ésta en el paciente con infección requiere la revisión de la terapia antibiótica o el control quirúrgico del foco infeccioso.

La estrategia dirigida y protocolizada reduce la exposición a los antibióticos y también puede reducir la mortalidad al disminuir los efectos secundarios asociados con los antibióticos y al reducir el riesgo de fracaso del tratamiento, como se muestra en ensayos recientes. Aún así, una barrera para el uso rutinario más generalizado de PCT es la falta de claridad con respecto al algoritmo clínico porque todos los ensayos anteriores utilizaron protocolos de PCT algo diferentes según el entorno clínico y el tipo de infección. La creación de un algoritmo de consenso para su uso en pacientes con sospecha de infección bacteriana que considere estos aspectos puede mejorar el uso efectivo y seguro de PCT en entornos clínicos de rutina<sup>149</sup>.

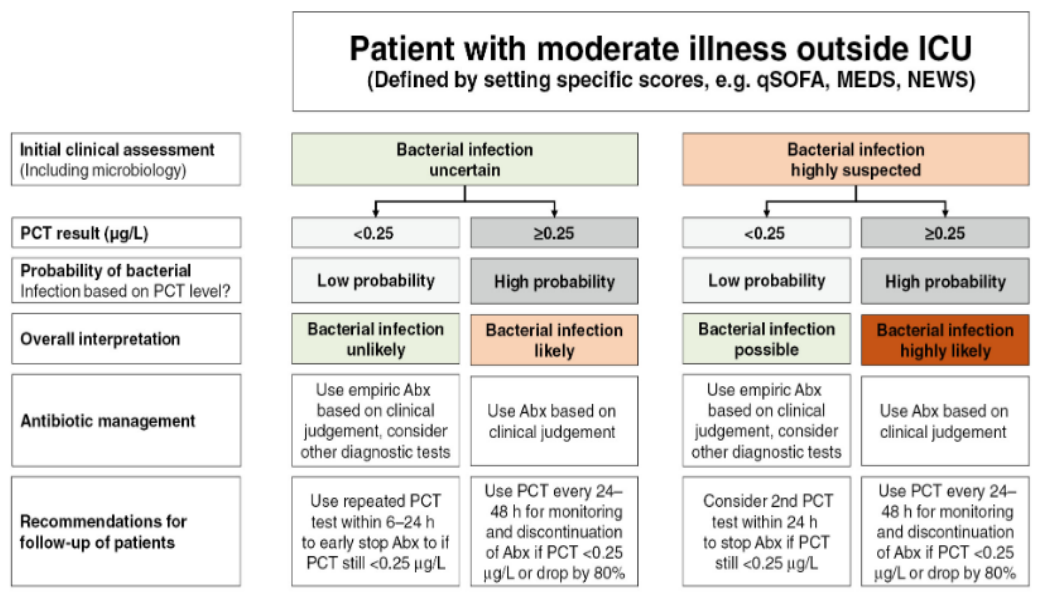


\* Caution in patients with immuno-suppression (including HIV), CF, pancreatitis, trauma, pregnancy, high volume transfusion, malaria; PCT-guided stewardship should not be applied to patients with chronic infections (e.g. abscess, osteomyelitis, endocarditis)

**Figura 1:**

Uso de PCT en pacientes con enfermedad leve fuera de la UCI.

Imagen de uso de procalcitonina con enfermedad leve fuera de la UCI. Imagen extraída de Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, González Del Castillo J, Jensen JU, Kanizsai PL, Kwa ALH, Krueger S, Luyt CE, Oppert M, Plebani M, Shlyapnikov SA, Toccafondi G, Townsend J, Welte T, Saeed K. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med. 2019 Aug 27; 57(9):1308-1318. DOI: 10.1515/cclm-2018-1181. PMID: 30721141.

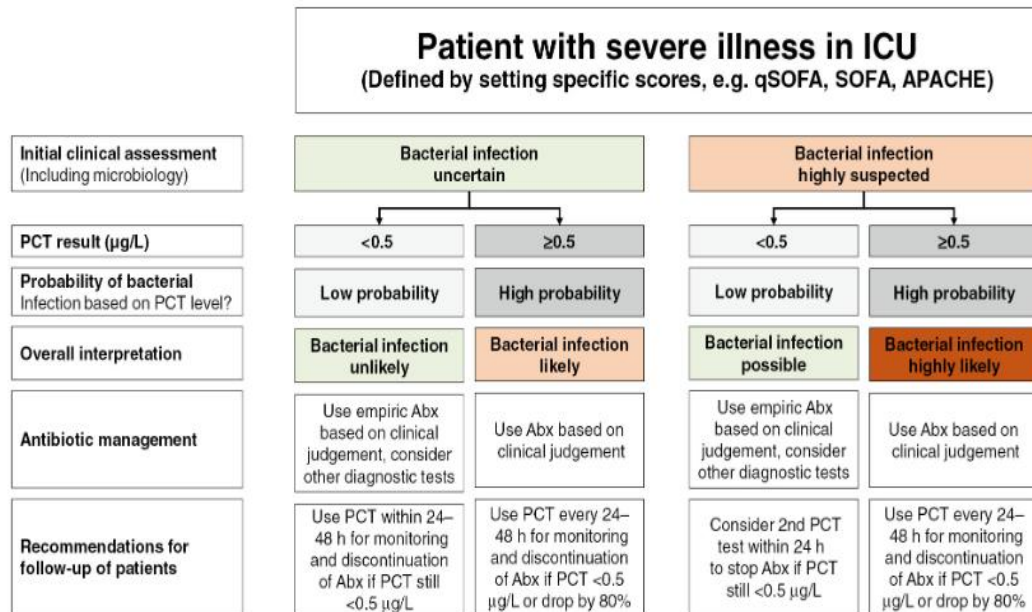


\* Caution in patients with immuno-suppression (including HIV), CF, pancreatitis, trauma, pregnancy, high volume transfusion, malaria; PCT-guided stewardship should not be applied to patients with chronic infections (e.g. abscess, osteomyelitis, endocarditis)

**Figura 2:**

Uso de PCT en pacientes con enfermedad moderada fuera de la UCI.

Imagen de uso de procalcitonina con enfermedad moderada fuera de la UCI. Imagen extraída de Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, González Del Castillo J, Jensen JU, Kanizsai PL, Kwa ALH, Krueger S, Luyt CE, Oppert M, Plebani M, Shlyapnikov SA, Toccafondi G, Townsend J, Welte T, Saeed K. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med. 2019 Aug 27; 57(9):1308-1318. DOI: 10.1515/cclm-2018-1181. PMID: 30721141.



\* Caution in patients with immuno-suppression (including HIV), CF, pancreatitis, trauma, pregnancy, high volume transfusion, malaria; PCT-guided stewardship should not be applied to patients with chronic infections (e.g. abscess, osteomyelitis, endocarditis)

**Figura 3:**

Uso de PCT en pacientes con enfermedad grave en la UCI.

Imagen de uso de procalcitonina con enfermedad grave en la UCI. Imagen extraída de Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, González Del Castillo J, Jensen JU, Kanizsai PL, Kwa ALH, Krueger S, Luyt CE, Oppert M, Plebani M, Shlyapnikov SA, Toccafondi G, Townsend J, Welte T, Saeed K. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med. 2019 Aug 27; 57(9):1308-1318. DOI: 10.1515/cclm-2018-1181. PMID: 30721141.

Algunos estudios describen la PCT como un marcador de alta especificidad para infección y sepsis. Se ha descrito que el incremento de su concentración en sangre apoya el diagnóstico diferencial de etiología bacteriana y es indicativo de la severidad de la enfermedad.

Desde entonces, ha crecido el interés en la PCT como marcador de infección más sensible y específico que la PCR, que cumple la mayoría de los requisitos exigidos a un biomarcador eficaz. Se han realizado muchos trabajos tratando de analizarla eficacia

de PCT y PCR como marcadores de infección con resultados discordantes; un meta-análisis acredita la superioridad de la PCT sobre la PCR en el diagnóstico de la sepsis y llega a la conclusión de que la "PCT es un buen marcador biológico en el diagnóstico de la sepsis y shock séptico y debe incluirse en las guías de diagnóstico de la sepsis y en la práctica clínica en unidades de cuidados intensivos"<sup>146</sup>.

Sin embargo, la PCT también presenta limitaciones. En la tabla siguiente se describen las principales causas de falsos positivos y falsos negativos descritos en la literatura<sup>146</sup>.

Falsos positivos	Falsos negativos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los recién nacidos (fisiológicamente) los primeros días de vida</li> <li>• Síndrome de distress respiratorio</li> <li>• Infecciones agudas por <i>Plasmodium falciparum</i>.</li> <li>• Infecciones micóticas sistémicas (candidiasis, aspergilosis...)</li> <li>• Traumatismos mecánicos graves</li> <li>• Traumatismos quirúrgicos</li> <li>• Administración de anticuerpos monoclonales o policlonales antitiroglobulina</li> <li>• Rechazo de trasplantes</li> <li>• Neumonitis química</li> <li>• Quemaduras graves y golpes de calor</li> <li>• Pacientes con cáncer medular de tiroides, de pulmón de células pequeñas, o tumores con producción de hormonas paraneoplásicas</li> <li>• Fiebre mediterránea familiar (elevada producción de citoquinas)</li> <li>• Tratamiento del melanoma con TNF<math>\alpha</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curso temprano de la infección</li> <li>• Infecciones localizadas</li> <li>• Endocarditis subaguda</li> </ul>

Imagen de causas de falsos positivos y negativos de la PCT. Imagen extraída de ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA. Sepsis biomarkers: A review Title in Spanish: Biomarcadores empleados en sepsis: Un review Ana Hernando Holgado 1, Luis García de Guadiana 2, Ana Fernández-Carballido1, \*, M. Dolores Albaladejo Otón2 1 Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. UCM. 2 Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía.

Como marcador con impacto tanto en el diagnóstico como en el pronóstico, la PCT ha demostrado resultados prometedores para adaptar el tratamiento antibiótico al paciente individual, reduciendo así la exposición a los antibióticos y mejorando los resultados clínicos para los pacientes con infecciones respiratorias agudas y sepsis. Los



algoritmos clínicos respectivos han sido validados en ensayos de intervención que demuestran la eficacia y seguridad de antibioterapia guiado por PCT. Se demostró con frecuencia que la adherencia al algoritmo PCT es un problema tanto en los ensayos como en la vida real, lo que se debe a la poca experiencia y, por lo tanto, a la inseguridad sobre la interpretación y las medidas de seguimiento. Además, la evidencia de infecciones o sepsis aún es escasa, y pocos ensayos han incluido pacientes con inmunosupresión, lo que limita la generalización de los hallazgos para estos pacientes. Estos aspectos se consideraron en el perfeccionamiento de los algoritmos, que ahora se basan en la evaluación clínica de la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de infección bacteriana y utilizan solo un punto de corte de PCT específico de la gravedad para volver a calificar la probabilidad de infección<sup>150</sup>.

PCT se considera un biomarcador específico para la infección bacteriana y tiene varios beneficios. Como con cualquier otro biomarcador, la interpretación debe hacerse con referencia al contexto clínico del paciente. La medición de PCT puede ayudar con la decisión de iniciar la terapia con antibióticos en la agudeza de infección de bajo riesgo. La evidencia de la terapia con antibióticos guiada por PCT es más fuerte para la reducción de la terapia con antibióticos en pacientes con sepsis o infección de alto riesgo. En la mayoría de las situaciones, se recomienda la medición serial de PCT en lugar de una sola medición. Los usuarios deben conocer otras condiciones que pueden afectar los niveles de PCT<sup>150</sup>.

### ***5.5. Métodos de cuantificación de procalcitonina***

Los biomarcadores son indicadores de diferentes procesos biológicos, normales o patógenos, y de la respuesta a una exposición o intervención. Pueden detectarse y medirse en fluidos biológicos como el plasma, el suero, el líquido cefalorraquídeo o los tejidos corporales<sup>151</sup>.

La PCT se mide a partir de una muestra de plasma recogida en un frasco de muestra de heparina de litio. Puede conservarse hasta 4 horas a temperatura ambiente. El

volumen mínimo de sangre necesario oscila entre 20 y 200  $\mu$ l, dependiendo del ensayo.

Existen varios ensayos de PCT disponibles en el mercado, todos ellos utilizan tecnología de inmunoensayo. Esta consiste en la detección de complejos de anticuerpos que se unen a las proteínas de la PCT en el suero mediante quimioluminiscencia, fluorescencia o tecnología de membrana de flujo lateral. Pueden utilizarse varios métodos para automatizar el procesamiento y la medición. Se dispone de ensayos cualitativos, semicualitativos y cuantitativos. El tiempo de procesamiento de las muestras oscila entre 18 y 29 minutos. La sensibilidad funcional, que es la concentración mínima de PCT que puede detectarse de forma fiable, varía enormemente<sup>152</sup>.

La PCT suele analizarse mediante inmunoensayos basados en fluorescencia y quimioluminiscencia (CLIA). Los métodos de fluorescencia se han convertido en los preferidos para el análisis cuantitativo debido a su alta sensibilidad y a su elevada relación señal/ruido a pesar de la presencia de otras sustancias en la muestra, así como por la reducción de las etapas y el tiempo de análisis. Los inmunorreactivos y el formato de ensayo adecuados permiten alcanzar una elevada afinidad de unión y especificidad de reconocimiento del analito. Los inmunométodos más populares con etiquetas fluorescentes para la determinación de marcadores inflamatorios, CRP y PCT en particular, son el ensayo inmunoabsorbente ligado a fluorescencia (FLISA) y el inmunoensayo de flujo lateral (LFA)<sup>151</sup>.

FLISA es el análogo de ELISA que permite la determinación simultánea de un gran número de muestras. Las etiquetas luminiscentes permiten observar inmediatamente una o varias señales analíticas sin necesidad de añadir un sustrato cromogénico. La señal analítica es independiente del tiempo debido a la ausencia de actividad enzimática y a la saturación del sustrato con el paso del tiempo. Además, el FLISA es menos vulnerable a la temperatura o al pH. El FLISA sándwich directo es la técnica más popular para la detección de CRP y PCT. Esta técnica se basa en la formación de un complejo sándwich entre un anticuerpo de captura (Ab), un antígeno (Ag) y un

segundo anticuerpo marcado (Ab-Ag-Ab). El resultado cuantitativo del análisis se correlaciona con la intensidad de luminiscencia de la etiqueta y la cantidad de analito. Sin embargo, FLISA sólo puede realizarse en laboratorios con el equipo adecuado, requiere una preparación cuidadosa de la muestra y consta de un gran número de etapas.

Recientemente, el diagnóstico de laboratorio de las urgencias médicas requiere pruebas en el punto de atención (POCT). La realización práctica de POCT se basa en los siguientes puntos: portabilidad, facilidad de operación, alta precisión, repetibilidad de resultados, pequeña cantidad de muestra y corto tiempo de detección<sup>151</sup>.

La LFA es una herramienta POCT ampliamente utilizada en diversas aplicaciones. Actualmente, las nanopartículas de oro son las etiquetas más populares para la LFIA. Aunque se han incluido algunas técnicas novedosas para la determinación de marcadores inflamatorios, la sensibilidad de estos métodos es relativamente insatisfactoria. Algunos métodos tienen un límite de detección bajo o un rango de detección estrecho para cubrir el amplio rango de concentración de marcadores. Estas limitaciones pueden obstaculizar significativamente la futura aplicación de la LFA. Sin embargo, el uso de etiquetas luminiscentes puede resolver estos problemas. La gama de características ópticas, como las bandas de absorción y emisión, la intensidad de la emisión, la forma de la banda espectral y el tiempo de vida, pueden ajustarse para aumentar la sensibilidad de los inmunoensayos basados en luminiscencia. La conjugación de los marcadores luminiscentes con los Abs específicos es una tarea crucial.

En relación con las investigaciones comentadas, se puede aplicar una gran variedad de diferentes tipos de etiquetas luminiscentes para diferentes propósitos.

La mayor parte de los métodos de análisis se derivan del ELISA clásico. Actualmente, los métodos POCT se están haciendo muy populares por su corto tiempo de análisis (5-15 minutos), pequeño volumen de muestra (normalmente unos pocos microlitros) y preparación de la muestra en etapas cortas o innecesarias. Se han propuesto varias

técnicas para aumentar la sensibilidad de los métodos de inmunoensayo basados en fluorescencia, como la optimización de la unión de Abs, el multietiquetado de Abs, la aplicación de NPs de larga vida o de conversión ascendente para reducir el ruido del análisis. Además, se han aplicado algunos métodos innovadores para el análisis de los marcadores como la aplicación de "anclajes" y filtros de membrana para separar los conjugados y analizar la PCR, la aplicación de un ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado con la señal emisiva de larga duración, o el uso de una tecnología alternativa para la detección fuertemente específica de la PCR<sup>151</sup>.

Según los trabajos actuales, los tipos de etiquetas más populares son los de larga vida y los luminóforos de conversión ascendente. Sin embargo, la popularidad de las etiquetas fluorescentes aún no ha alcanzado su máximo, en gran parte debido a su síntesis en varias etapas, la necesidad de fraccionamiento y modificación de la superficie. Así pues, es necesario un mayor esfuerzo tanto para la mejora y simplificación de la síntesis como para la creación de sistemas de prueba de carácter portátil y que sean sensibles para el análisis de marcadores de inflamación sin etapas de preparación de la sangre<sup>151</sup>.

### ***5.6. Relación niveles de procalcitonina y gravedad de COVID***

Muchos pacientes han precisado ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con una mortalidad muy elevada<sup>153</sup> y es muy importante conocer los factores pronósticos de estos pacientes. Los biomarcadores son de gran ayuda en el diagnóstico y tratamiento en diferentes campos de la medicina<sup>149, 153-155</sup>.

La variación en los niveles de procalcitonina se ha propuesto previamente para diferenciar la inflamación sistémica de origen bacteriano de la de origen viral en la neumonía adquirida en la comunidad y la sepsis, con un aumento significativo que indica infección bacteriana<sup>149-155</sup>. La falta de un aumento de la procalcitonina en las infecciones virales puede deberse a la producción de interferón- $\gamma$  estimulada por el virus por parte de los macrófagos, que inhibe el TNF- $\alpha$  en la respuesta inmunitaria<sup>149</sup>.

Es afirmado por Lippi y Plebani, que la producción y circulación de procalcitonina a partir de fuentes extratiroideas se amplifican considerablemente durante las infecciones bacterianas, apoyadas activamente por el aumento de las concentraciones de interleucina (IL)-1b, factor de necrosis tumoral (TNF)-a e IL-6. Sin embargo, la síntesis de este biomarcador es inhibida por el interferón (INF)-g, cuya concentración aumenta durante las infecciones víricas<sup>158</sup>.

Se ha demostrado que la presencia de niveles más bajos de procalcitonina tiene un valor predictivo negativo del 94% para la coinfección bacteriana en pacientes de la unidad de cuidados intensivos con influenza A (H1N1) confirmada. Por lo tanto, sugerimos que la procalcitonina elevada observada en COVID-19 podría deberse a una coinfección bacteriana, que en sí misma causa una mayor gravedad y conduce a la sepsis sistémica, o como un marcador directo de una infección viral más grave o generalizada<sup>158</sup>.

Las coinfecciones bacterianas son poco comunes en pacientes con COVID-19 leve. Sin embargo, las infecciones bacterianas secundarias se producen en un número apreciable de pacientes hospitalizados en estado crítico, ya que los factores de riesgo de infecciones nosocomiales, como la ventilación mecánica prolongada, son características destacadas de la enfermedad grave<sup>159, 160</sup>. La neumonía bacteriana, especialmente la neumonía asociada al ventilador, es la infección bacteriana secundaria más común, pero los pacientes con COVID-19 grave también son susceptibles a infecciones del tracto urinario y del torrente sanguíneo<sup>161</sup>.

Han et al postulan que el aumento de PCT observado en COVID- 19 podría deberse a una coinfección bacteriana, que a su vez la sepsis sistémica, o bien como marcador directo de una enfermedad o como marcador directo de una infección vírica más grave o extendida más grave o generalizada<sup>162</sup>. En estudios anteriores<sup>163, 164</sup> se encontraron asociaciones entre los valores de PCT, la gravedad y los resultados clínicos, en ventilación mecánica y la mortalidad por todas las causas.

Según el estudio realizado por Liu F “Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19” publicado en 2020, se observa que los pacientes con niveles más altos de PCT tenían más probabilidades de tener una enfermedad grave, lo que es consistente con el concepto de “tormenta de citoquinas” propuesto por el profesor Li Lanjuan, quien demostró que los factores inflamatorios jugaron un papel crucial en la progresión de la enfermedad leve a grave<sup>165</sup>.

Van Berkel et al encontraron que un nivel de PCT menor a 0,25 µg/L tenía un valor predictivo negativo del 81 % y un PCT mayor a 1 µg/L tenía un valor predictivo positivo del 93 % para la coinfección bacteriana<sup>166</sup>. Los autores concluyeron que la terapia con antibióticos se puede suspender de manera segura en pacientes con COVID-19 y niveles bajos de PCT en la UCI. El presente estudio mostró que los niveles de PCT eran normales en la mayoría de los pacientes con COVID-19 a menos que estuviera presente una infección bacteriana secundaria. Niveles de PCT menor a 0,55 ng/mL descartaron infecciones bacterianas secundarias con un valor predictivo negativo del 94%. A partir de esto, la medición de PCT puede ayudar a identificar pacientes con infecciones bacterianas secundarias y permitir un uso específico de antimicrobianos, lo que promueve la administración de antibióticos.

Se han realizado algunos estudios de biomarcadores en pacientes hospitalizados con COVID-19. Sin embargo, los niveles elevados se encontraron con mayor frecuencia en casos graves y en pacientes que fallecieron<sup>159, 167</sup>. Los resultados mostraron, como era de esperar, que los pacientes con infecciones bacterianas secundarias tenían más probabilidades de tener resultados clínicos negativos que aquellos sin evidencia de infección bacteriana. De acuerdo con esta observación, los artículos de revisión reciente sugieren que alrededor del 10% de las muertes asociadas con enfermedades virales son atribuibles a infecciones bacterianas secundarias<sup>168</sup>. El aumento de los valores de PCT se asocia a un riesgo casi 5 veces riesgo de infección grave por SARS-CoV-2, y la determinación de la procalcitonina puede desempeñar un papel en la predicción evolución hacia una forma más grave de la enfermedad<sup>158, 169</sup>.

El metanálisis realizado por Kumar A reveló la importancia pronóstica agrupada de la procalcitonina en la predicción de la mortalidad y la gravedad de la COVID-19 utilizando la sensibilidad agrupada, la especificidad agrupada, el área bajo la curva resumida, el sesgo de publicación, la evidencia GRADE, la herramienta QUIPS para la evaluación del riesgo de sesgo y prueba de validez del modelo. Los hallazgos de nuestro metanálisis indican que la PCT podría usarse como un marcador pronóstico prometedor para la predicción de la mortalidad en pacientes con COVID-19 con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 69 % y para la predicción de la gravedad con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 74% <sup>170</sup>.

En resumen y como conclusión, la medición de procalcitonina al ingreso puede ser un marcador útil para, en primer lugar, predecir el deterioro del paciente en el hospital y, en segundo lugar, la procalcitonina al ingreso sin niveles elevados puede ser un buen predictor de la ausencia de coinfección bacteriana y permitir el uso más específico de antimicrobianos, promoviendo la administración de antibióticos. Los resultados de estudios cuidadosamente diseñados se pueden utilizar para informar el tratamiento antimicrobiano racional y las estrategias de administración, y para desarrollar criterios de diagnóstico para infecciones bacterianas secundarias. Se necesitan más trabajos para correlacionar la presencia de procalcitonina elevada y la presencia de coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19. Pensamos que la evaluación de los valores de PCT en diferentes momentos de la estancia en la UCI puede ayudar a aumentar conocimiento y ayudar en el manejo y tratamiento de estos pacientes con alta gravedad y mortalidad, motivo por el que se ha realizado nuestro estudio<sup>170</sup>.

## HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

La hipótesis de este estudio es que el aumento de procalcitonina afecta a la evolución y pronóstico de los pacientes COVID 19 ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Aunque hay metaanálisis que demuestran la relación entre cifras elevadas de procalcitonina y gravedad de cuadro clínico presentado por la enfermedad COVID 19, se aporta nueva información sobre el poder como marcador diagnóstico de la procalcitonina en los pacientes COVID 19 con instauración de fallo renal agudo ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Los informes durante la fase inicial de la pandemia sugieren que entre las personas con COVID-19, hasta el 20% desarrolla una enfermedad grave que requiere hospitalización. Entre los que están hospitalizados, hasta una cuarta parte necesita admisión en la unidad de cuidados intensivos, lo que representa aproximadamente del 5-8% de la población total infectada.

Varios estudios retrospectivos informaron una mortalidad variable por el síndrome de dificultad respiratoria aguda relacionado con COVID-19. La mortalidad parece más baja que la de los pacientes con síndrome respiratorio agudo severo o síndrome respiratorio de Oriente Medio. La mortalidad por COVID-19 parece impulsada por la presencia de síndrome respiratorio agudo severo y varía ampliamente, del 12 al 78% con un promedio de 25 a 50%. Sin embargo, el fallecimiento de los pacientes puede ocurrir por varias otras afecciones, como arritmia cardíaca, paro cardíaco y embolia pulmonar. Se observa que la mayoría de los casos están relacionados con síndrome de liberación de citoquinas.

Es fundamental un diagnóstico precoz e individualizado de cada paciente con infección por SARS-CoV-2 para evitar un curso tórpido con mala evolución clínica, disfunción multiorgánica y fallecimiento.

En una situación actual de pandemia mundial existe dificultad para la investigación por lo que es necesario identificar marcadores diagnósticos eficaces para la fase hiperinflamatoria de estos pacientes contribuyendo a un beneficio a nivel sanitario y



económico.

Por lo anteriormente expuesto, los médicos que trabajamos a diario contra esta pandemia nos propusimos analizar la influencia de la procalcitonina en los pacientes ingresados en UCI con COVID 19 con aparición de fallo renal agudo y su relación con la mortalidad, siendo nuestra esperanza la mejora del diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

# OBJETIVOS

## **1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Evaluar los episodios de elevación de la procalcitonina de los pacientes con COVID 19 ingresados en UCI con afectación respiratoria en el periodo comprendido entre Marzo de 2020 y Agosto de 2021. Determinar si existe relación entre estos episodios y la mortalidad de estos pacientes.

## **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes ingresados con afectación respiratoria con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo comprendido entre Marzo de 2020 y Agosto de 2021.
- Evaluar la incidencia de uso de ventilación mecánica y fallo renal agudo durante la hospitalización de estos pacientes y si existe relación con el numero de episodios de elevación de la procalcitonina.
- Evaluar la estancia en UCI y hospitalaria e identificar complicaciones durante su ingreso.

# PACIENTES Y MÉTODOS

## 1. Diseño del estudio

Se plantea un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico.

## 2. Población de estudio

Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Universitario de Jaén en Jaén, Hospital de San Agustín en Linares (Jaén), Hospital de la Serranía de Ronda (Málaga), Hospital Infanta Margarita en Cabra (Córdoba) y Hospital de Montilla en Montilla (Córdoba). Se recogen pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos desde Marzo de 2020 y Agosto de 2021, cumpliendo los criterios de inclusión.

### 2.1. Criterios de inclusión

- Edad superior a 18 años.
- Diagnóstico positivo de SARS-CoV-2 mediante PCR o detección de antígenos.
- Síntomas respiratorios asociados a diagnóstico positivo de SARS-CoV-2 con necesidad de soporte respiratorio.
- Datos radiológicos (radiografía o tomografía torácica) compatibles con neumonía.

### 2.2. Criterios de exclusión

- Edad inferior a 18 años.
- Mujeres embarazadas.

## 3. Reclutamiento

Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Universitario de Jaén en Jaén, Hospital de San Agustín en Linares (Jaén), Hospital de la Serranía de Ronda (Málaga), Hospital Infanta Margarita en Cabra (Córdoba) y Hospital de Montilla en Montilla (Córdoba) entre Marzo de 2020 y Agosto de 2021 con afectación respiratoria por COVID 19 que cumplen los criterios de inclusión.

#### 4. Recolección de datos

Mediante las bases de datos hospitalarias (DIRAYA y KLINIC) se recogieron las características demográficas (edad, sexo), comorbilidades (cardiológicas, respiratorias, nefrológicas, hepáticas, hematológicas, oncológicas o ausencia de comorbilidad asociada). Se evaluaron los valores de procalcitonina, observando las ocasiones durante la evolución en que el valor se encontraba en un rango superior a 0,5 ng/ml. Se evaluó también la presencia de lesión renal aguda (LRA) definida según los criterios AKIN en diferentes puntos temporales en los que se evaluó la relación entre el aumento de la PCT y la mortalidad (día 3 de estancia en la UCI, último día de estancia en la UCI, 2 días antes del alta de la UCI y 5 días antes del alta de la UCI).

Además, se recogieron características propias de la enfermedad (tiempo de evolución, estancia en la UCI, días de ventilación mecánica) y evaluación de la relación Pa/Fi, que es la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. Se recogieron además parámetros analíticos (leucocitos, plaquetas, PCR, PCT, LDH, enzimas hepáticas, función renal, dímero D y CK) al ingreso en UCI. Se recogieron también los tratamientos inmunosupresores empleados al ingreso (antibioterapia empírica, tratamiento antivírico, uso de corticoides, vasopresores, uso de tocilizumab, hemodiafiltración) así como intervenciones realizadas en la UCI (necesidad de IPPV, posición prono, traqueostomía) tanto de los supervivientes como de los casos no supervivientes en el hospital.

Los índices de gravedad analizados en el momento del ingreso y al tercer día fueron el APACHE II y SOFA.

En cuanto a la aprobación del estudio con participantes humanos por la Junta de revisión institucional, fue revisada y aprobada por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Jaén (1508-N-20). Los pacientes/participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

## **5. Análisis de datos**

Las variables continuas se expresan como mediana (percentil 25-75). Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de variables continuas y la prueba X2 para las variables cualitativas.

Se realizó análisis multivariante con regresión logística múltiple. La discriminación se evaluó con el área bajo la curva (ROC) y calibración con la prueba de Hosmer-Lemeshow. También se calcularon los intervalos de confianza de la odds ratio (OR) mediante bootstrapping.

El análisis fue realizado mediante SPSS y utilizando el paquete "Rcmdr" y el "Boot" para bootstrapping. Consideramos  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## **6. Búsqueda bibliográfica**

La búsqueda bibliográfica se ha realizado utilizando las bases de datos:

Medline a través de Pubmed: Base de datos bibliográfica que recopila 10 millones de referencias bibliográficas de los artículos publicados en unas 5.000 revistas médicas.

Embase: Versión automatizada del Excerpta Médica con mayor cobertura de revistas médicas europeas y asiáticas que Medline.

Uptodate: Recurso clínico basado en la evidencia. Incluye una colección de información médica y de pacientes, acceso a monografías e interacciones de medicamentos, y varias calculadoras médicas. UpToDate está escrito por más de 7100 autores, editores y revisores médicos.

Se han introducido las siguientes palabras clave: procalcitonina, COVID-19, afectación respiratoria, UCI, sepsis-diagnóstico.

En cuanto a la presentación de citas bibliográficas se ha referenciado según las actuales normas de publicación del estilo "Vancouver".

## **7. Métodos de redacción y estilo**

Para la terminología habitual se han seguido las normas de los Diccionarios de la Real Academia de la Lengua para el uso adecuado del español.

Para la terminología médica utilizamos el diccionario Mosby de la Salud, el Diccionario Terminológico Roche y el Diccionario de la Editorial Mason.

En la estructuración del Trabajo de Investigación y Tesis Doctoral se han seguido las normativas recomendadas y adoptadas por Revistas Médicas.

# RESULTADOS

## 1. Características de los pacientes.

Nuestra población de estudio se compone de 201 pacientes.

La mediana de puntuación APACHE-II fue de 13 (10-16) puntos y el SOFA el día del ingreso fue de 5 (3-7) puntos.

El diagnóstico de infección por COVID-19 se realizó por serología en 8 casos y en el resto por PCR. Todos los pacientes presentaban patología respiratoria con hallazgos en la radiografía de tórax al ingreso.

La mortalidad fue del 35,3% en UCI y la intrahospitalaria del 36,8% (N = 74). La mediana de estancia en UCI fue de 12 (7-26) días.

En la tabla 1 se muestran las características detalladas de los pacientes al ingreso en la UCI.

	Total (n=201)
Edad (años)	63 (56-72)
Sexo (masculino)	142 (70.6%)
<b>Historial médico</b>	
Cardiológico	114 (56,7%)
Respiratorio	67 (33,5%)
Riñón	25 (12,4%)
Hígado	5 (2,5%)
Hematológico	23 (11,5%)
Oncológico	22 (10,9%)
Ninguno	39 (19,4%)
APACHE II (puntos)	13 (10-16)
SOFA (puntos)	5 (3-7)
Días UCI	12 (7-26)
Días ventilación mecánica (*)	7 (0-17,5)
Relación P/F *(mm Hg)	145 (111-170)
Leucocitos (103/ $\mu$ l)	8,77 (6,390-13,200)
Neutrófilos 1 día (103/ $\mu$ l)	7,355 (4,535-11,507)
Linfocitos 1 día *(103/ $\mu$ l)	616 (402-957)
Linfocitos 1 día estratificación <600	96 (47,8%)
Relación neutrófilos 1 día/linfocitos 1 día (*)	12,28 (8,05-18,08)

Plaquetas (103/ $\mu$ l)	236 (160-305)
Creatinina (mg/dl)	0,91 (0,71-1,16)
Urea (mg/dl)	49 (36-67)
LDH (*) (UI/L)	439 (345-593)
AST (*) (UI/L)	41 (29-59)
ALT (*) (UI/L)	36 (25-61)
CK (*) (UI/L)	49 (31-99)
PCR (*) (mg/L)	130 (63-204)
PCT (ng/mL)	0,14 (0,04-5)
Dímeros D (*) ( $\mu$ g/L)	1.300 (774-2.321)
<b>Intervenciones en la UCI</b>	
IPPV	129 (64,2%)
Prono	91 (45,3%)
Traqueostomía	49 (24,6%)
Corticosteroides	182 (90,5%)
Hemodiafiltración	18 (9%)
Vasopresores	122 (66,7%)
Antibiótico empírico (*)	165 (82,9%)
Tratamiento antivírico	76 (37,8%)
Tocilizumab	74 (36,8%)

Tabla 1. Características de los pacientes al ingreso en UCI

### 1.1. Edad

En nuestra población de estudio la edad mediana fue de 63 años con el percentil 25 correspondiente a 56 años y el percentil 75 correspondiente a 72 años ( $p < 0,001$ ), explicado con más detalle en la tabla 2.

La mediana de edad de los pacientes supervivientes hospitalarios es de 60 años, con el percentil 25 correspondiente a 51 años y el percentil 75 correspondiente a 70 años. La mediana de edad de los pacientes fallecidos hospitalarios es de 67 años, con el percentil 25 correspondiente a 62 años y el percentil 75 correspondiente a 74.5 años.

	<b>Total (201)</b>	<b>Supervivientes hospitalarios (127)</b>	<b>No supervivientes en hospital (74)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	63 (56-72)	60 (51-70)	67 (62-74,75)	< 0,001

Tabla 2. Representación de edad de la población de estudio.

En la figura 1 se describe la distribución por edades en el momento del ingreso en UCI.



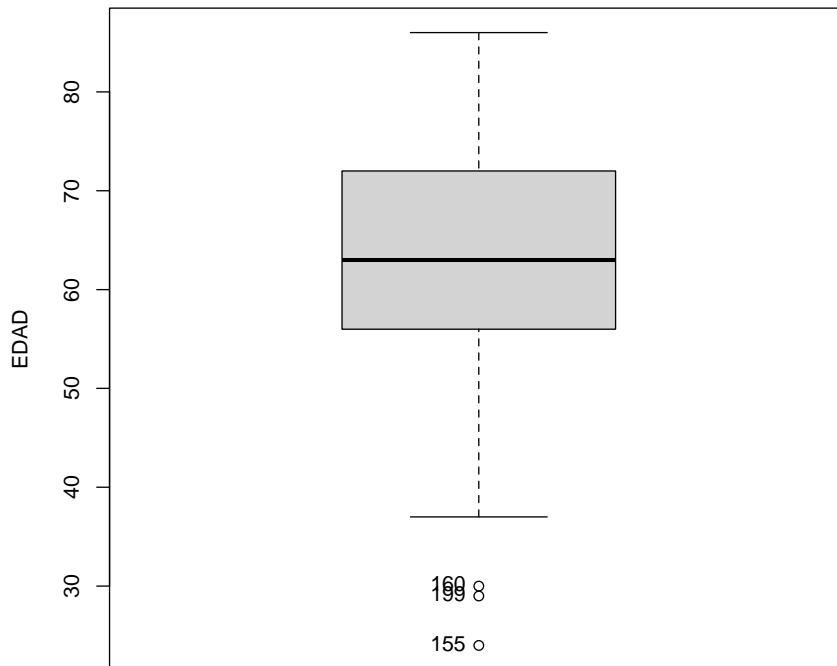


Figura 1. Gráfico de la distribución de los pacientes en función de la edad al ingreso en UCI.

### 1.2. Sexo

En nuestra población de estudio, 59 pacientes eran mujeres (29,4%) y 142 (70,6%) varones. De los pacientes varones, 88 de ellos (60,3%) fueron supervivientes y 54 pacientes (73%) fueron no supervivientes en el hospital (p 0,58), datos que se observan en la tabla 3.

	Total (201)	Supervivientes hospitalarios (127)	No supervivientes en hospital (74)	p
Sexo (masculino)	142 (70,6%)	88 (60,3%)	54 (73%)	0,58

Tabla 3. Distribución población estudio según género.

### 1.3. Comorbilidad asociada

De los 201 pacientes de nuestra cohorte, 39 pacientes (19,4%) cumplían criterios de ausencia de patología, de los cuales, 28 pacientes (22%) sobrevivieron y 11 pacientes (14,9%) fallecieron en el hospital. En la tabla 4 se recoge la prevalencia de las principales comorbilidades previas al ingreso.

Patología previa	Pacientes totales (201)	Supervivientes (127)	No supervivientes (74)	p
Cardiológica	114 (56,7%)	69 (54,3%)	45 (60,8%)	0,37
Respiratoria	67 (33,5%)	43 (33,3%)	25 (33,8%)	0,95
Nefrológica	25 (12,4%)	12 (9,4%)	13 (17,6%)	0,93
Hepática	5 (2,5%)	1 (0,8%)	4 (5,4%)	0,04
Hematológica	23 (11,5%)	10 (7,9%)	13 (17,6%)	0,04
Oncológica	22 (10,9%)	12 (9,4%)	10 (13,5%)	0,37
Ninguna	39 (19,4%)	28 (22%)	11(14,9%)	0,21

Tabla 4. Descripción de las comorbilidades previas al ingreso

### 1.4. Escalas de gravedad

En nuestra población de estudio, la mediana de APACHE-II fue de 13 (10-16) puntos y el SOFA el día del ingreso fue de 5 (3-7) puntos. La puntuación mediana de APACHE en pacientes supervivientes es 12 puntos (9-14 puntos) y en pacientes no supervivientes 15 puntos (12-18 puntos). La puntuación mediana de escala SOFA en los pacientes supervivientes es 5 puntos (3-6) y en los pacientes no supervivientes 6 puntos (4-8). En el día 3 de estancia, 198 pacientes estaban vivos y el SOFA en este día fue de 5 (3- 8) puntos. En la tabla 5 se describen los pacientes en función de la puntuación en las escalas de gravedad al ingreso.

Scores al ingreso	Pacientes totales	Supervivientes	No supervivientes	p
APACHE II	13 (10-16)	12 (9-14)	15 (12-18)	< 0,001
SOFA	5 (3-7)	5 (3-6)	5(3- 8)	< 0,005

Tabla 5. Pacientes en función de la puntuación en las escalas de gravedad al ingreso.

### 1.5. Estancia mediana

La estancia mediana hospitalaria en UCI de forma global en nuestra cohorte de pacientes fue de 12 días (1er cuartil 7 días y 3er cuartil 26 días) con p 0,09, expuesto en la tabla 6. La estancia mediana hospitalaria en UCI de los pacientes supervivientes fue de 11 días (1er cuartil 7 días y 3er cuartil 23 días). La estancia mediana hospitalaria en UCI de los pacientes no supervivientes fue de 15 días (1er cuartil 8 días y 3er cuartil 29 días).

	Total (201)	Supervivientes hospitalarios (127)	No supervivientes en hospital (74)	p
Días UCI	12 (7-26)	11 (7-23)	15 (8-29)	0,09

Tabla 6. Estancia mediana hospitalaria en días.

En la figura 2 se expone un gráfico de la dispersión de la estancia mediana hospitalaria en días.

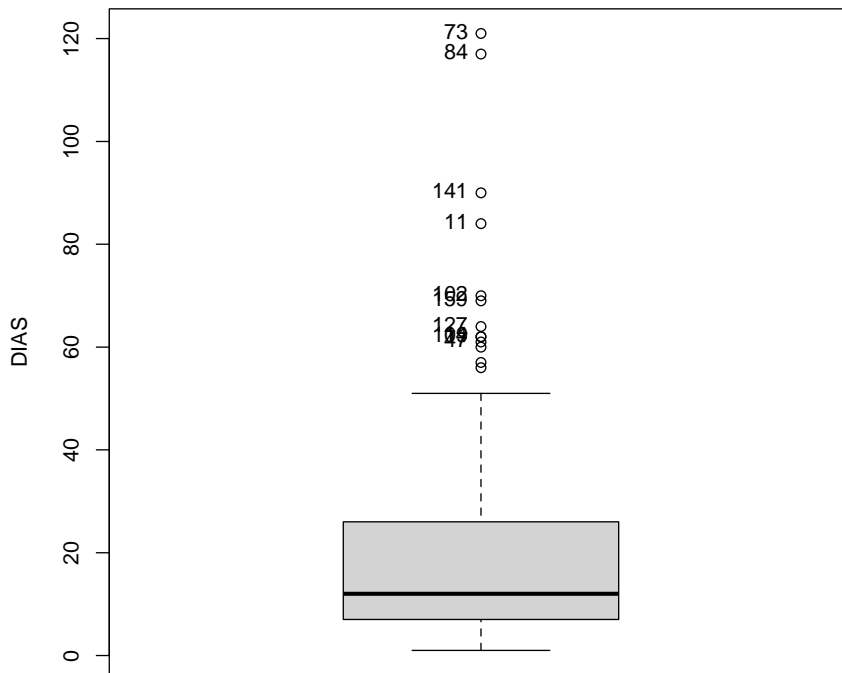


Figura 2. Gráfico de dispersión de la estancia mediana hospitalaria en días.

**1.6. Diagnóstico de infección por SARS Cov 2**

El diagnóstico de infección por COVID-19 se realizó por serología en 8 casos y en los restantes por PCR.

En la figura 3 se exponen los porcentajes de pacientes según realización de diagnóstico por serología o por PCR.

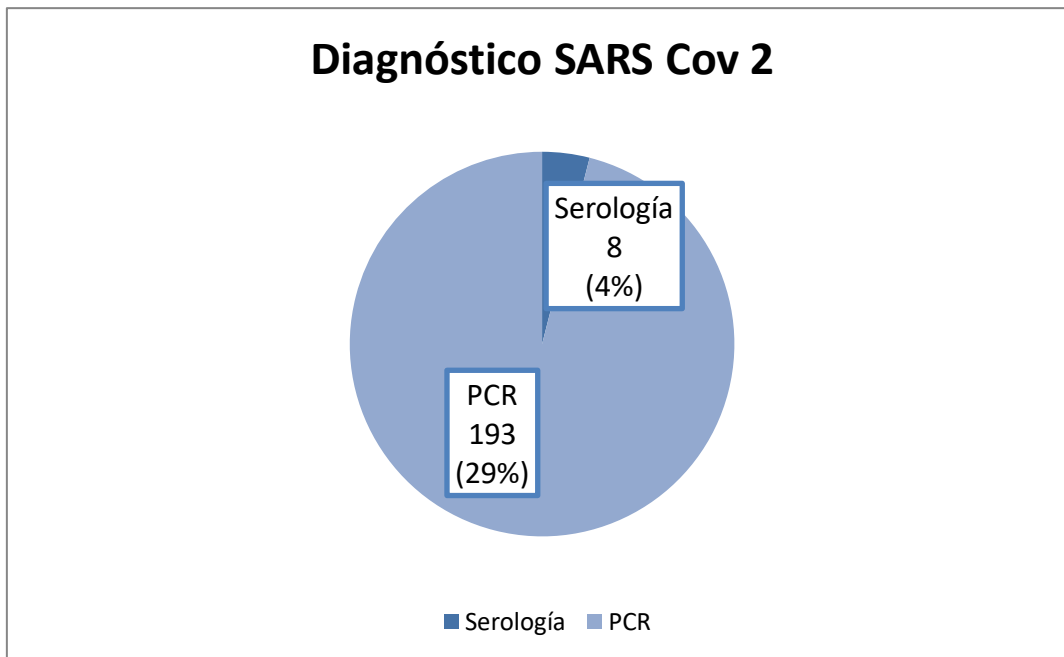


Figura 3. Porcentaje de pacientes según realización de diagnóstico de SARS Cov 2.

#### 1.7. Diagnóstico por imagen

Todos los pacientes estudiados en nuestra cohorte presentaban patología respiratoria con hallazgos patológicos en la radiografía de tórax al ingreso.

#### 1.8. Días de ventilación mecánica y relación Pafi

Como podemos observar en la tabla siguiente, la mediana de días de uso de ventilación mecánica es 7 días, con una mediana de Pafi de 145. En la tabla 7 se expone la evaluación de los pacientes en relación a tiempo de ventilación mecánica y relación Pafi.

	Pacientes totales	Supervivientes	No supervivientes	p
Días de ventilación mecánica	7 (0-17,5)	0 (0-14,5)	19,5 (5-25)	< 0,001
Relación Pafi	145 (111-170)	150 (117-175)	140 (106-160)	0,09

Tabla 7. Descripción de pacientes según días de ventilación mecánica y relación Pafi.

### 1.9. Perfil analítico en el momento del ingreso

En la tabla 8 se describen los resultados de los principales parámetros analíticos estudiados que presentaban los pacientes al ingreso, dependiendo de supervivencia/no supervivencia durante su estancia en UCI con valor de mediana (1er cuartil - 3er cuartil).

	Pacientes totales	Supervivientes	No supervivientes	p
Leucocitos (103/ $\mu$ l)	8,770 (6,390-13,200)	8,410 (5,985-13,055)	9,175 (7,009-13,795)	0,031
Neutrófilos 1 día (103/ $\mu$ l)	7,355 (4,535-11,507)	7,055 (4,201-11,449)	7,742 (5,808-11,512)	0,166
Linfocitos 1 día* (103/ $\mu$ l)	616 (402-957)	622 (406-962)	598 (393-954)	0,61
Linfocitos 1 día estratificación <600	96 (47,8%)	59 (46,5%)	37 (50%)	0,628
Relación neutrófilos 1 día/linfocitos 1 día(*)	12,28 (8,05-18,08)	11,56 (7,86-17,1)	13,3 (9,17-19,42)	0,16
Plaquetas (103/ $\mu$ l)	236 (160-305)	251 (166-320)	210 (151-274)	0,03
Creatinina (mg/dl)	0,91 (0,71-1,16)	0,90 (0,7-1,1)	0,95 (0,8-1,4)	0,03
Urea (mg/dl)	49 (36-67)	45 (34-60)	57 (41-86)	< 0,001
LDH(*) (UI/L)	439 (345-593)	411 (320-510)	499 (406-706)	< 0,001
AST(*) (UI/L)	41 (29-59)	41 (29-59)	41 (29,7-63)	0,90
ALT(*) (UI/L)	36 (25- 61)	37 (25-60,2)	345 (24-62,2)	0,53
CK(*) (UI/L)	49 (31-99)	45 (29-85)	56 (41-121)	0,04
PCR(*) (mg/L)	130 (63-204)	123 (63-209)	144 (69-189)	0,97
PCT (ng/mL)	0,14 (0,04-5)	0,10 (0-0,41)	0,26 (0,1-0,5)	0,001
Dímero D(*) ( $\mu$ g/L)	1.300 (774-2.321)	1.160 (754-2.023)	1.573 (982-3.815)	0,02

\*N en esas variables es menor que los totales de las columnas y faltan valores.

LDH: Lactato deshidrogenasa. AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: alanina aminotransferasa. CK: Creatin quinasa. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina.

Tabla 8. Perfil analítico de los pacientes al ingreso en UCI.

### 1.10. Tratamiento inicial recibido por los pacientes

En la tabla 9 se puede observar los tratamientos e intervenciones realizados a los pacientes de nuestra cohorte.

Intervenciones	Pacientes totales	Supervivientes	No supervivientes	p
IPPV	129 (64,2%)	63 (49,6%)	66 (89,2%)	< 0,001
Prono	91 (45,3%)	47 (37%)	44 (59,5%)	0,002
Traqueostomía	49 (24,6%)	26 (20,6%)	23 (31,5%)	0,086
Corticosteroides	182 (9,5%)	115 (90,6%)	67 (90,5%)	0,998
Hemodiafiltración	18 (9%)	5 (3,9%)	13 (17,6%)	0,01
Vasopresores	122 (66,7%)	59 (46,5%)	63 (85,1%)	< 0,001
Antibiótico empírico(*)	165 (82,9%)	99 (78%)	66 (91,7%)	0,14
Tratamiento antivírico	76 (37,8%)	45 (35,4%)	31 (41,9%)	0,362
Tocilizumab	74 (36,8%)	42 (33,1%)	32 (43,2%)	0,149

\*N en esas variables es menor que los totales de las columnas y faltan valores.

Tabla 9. Tratamiento recibido por los pacientes.

### 1.11. Evolución de los pacientes

Nuestra población de estudio se compone de 201 pacientes, de los cuales 127 pacientes fueron supervivientes en el hospital y 74 pacientes fueron no supervivientes en el hospital.

En la figura 4 se expone la evolución de los pacientes en función de mortalidad.

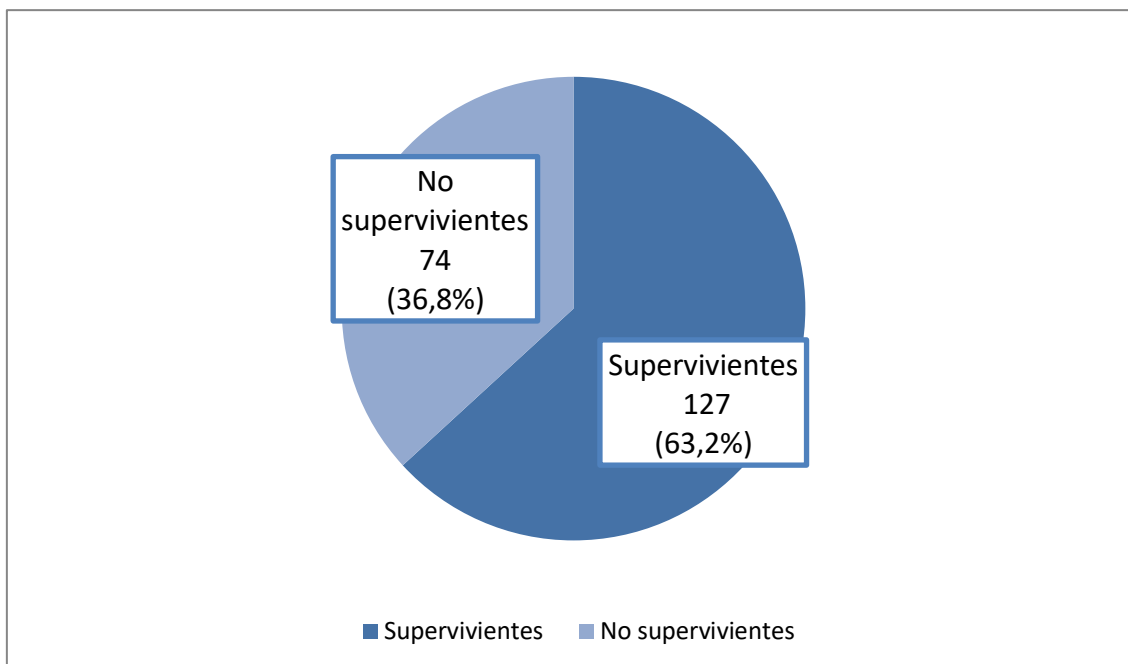


Figura 4. Gráfico de evolución de los pacientes en función de mortalidad.

## 2. Análisis de los valores de PCT durante la estancia en la UCI

Durante su estancia en UCI, el 45,3% de los pacientes no presentó ningún episodio de PCT elevada (PCT mayor de 0,5 ng/ml) con  $p < 0,001$ , el 27,9% presentó un único episodio y el 26,9% presentó 2 o más episodios de PCT elevada. La presencia de uno o más episodios de PCT elevada se asoció estadísticamente con la mortalidad, OR: 8,08 (4,07-16,07). En la figura 5 se analiza el porcentaje de elevaciones de procalcitonina en UCI.

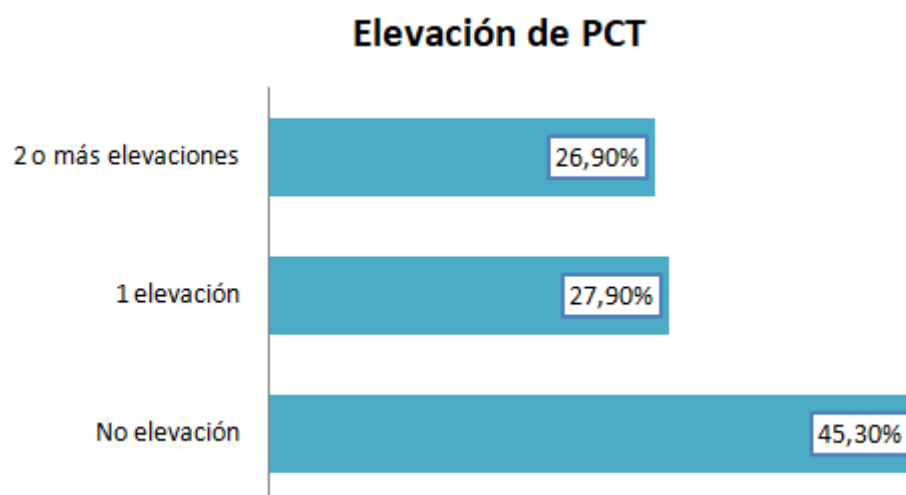


Figura 5. Análisis de porcentaje de elevaciones de procalcitonina en UCI.



La tabla 10 muestra cómo la mortalidad se relaciona también con la gravedad valorada el primer día de ingreso en la UCI con el APACHE-II y la presencia de LRA. Además, la presencia de PCT aumentada se relaciona con la mortalidad tanto en la muestra total como en los pacientes que desarrollan LRA y en los que no. También existe una relación estadísticamente significativa entre el aumento de la PCT y la mortalidad en los estadios 0, 1 y 2 de la clasificación AKIN.

	Pacientes totales	Supervivientes	No supervivientes	p
<b>Estancia en la UCI</b>	(N = 201)	(N = 74)	(N = 127)	
<b>≥1 Episodio elevación de PCT (a)</b>	104 (54,7%)	60 (81,04%)	44 (34,6%)	<0,001
<b>APACHE II (puntos)</b>	13 (10-16)	15 (12-18)	12 (9-14)	<0,001
<b>Lesión renal aguda (n, %) (b)</b>	100 (49,8%)	52 (73,9%)	48 (37,8%)	<0,001
<b>Escenarios AKIN (c)</b>				<0,001
<b>Estadio 0 (n, %)</b>	101 (50,2%)	22 (29,7%)	79 (62,2%)	
<b>Estadio 1 (n, %)</b>	47 (23,4%)	12 (16,2%)	35 (27,6%)	
<b>Estadio 2 (n, %)</b>	14 (7%)	10 (13,5%)	4 (3,1%)	
<b>Estadio 3 (n, %)</b>	39 (19,4%)	30 (40,5%)	9 (7,1%)	
<b>AKIN estadio 0 durante la estancia en UCI</b>	(N = 101)	(N = 22)	(N = 79)	
<b>≥1 Episodio de elevación de la PCT</b>	36 (35,6%)	13 (59,1%)	9 (13,8%)	0,009
<b>AKIN estadio 1 durante la estancia en la UCI</b>	(N = 47)	(N = 12)	(N = 35)	
<b>≥1 Episodio de elevación de la PCT</b>	21 (44,7%)	9 (75%)	12 (34,3%)	0,014
<b>AKIN estadio 2 durante la estancia en la UCI</b>	(N = 14)	(N = 10)	(N = 4)	
<b>≥1 Episodio de elevación de la PCT</b>	12 (85,7%)	10 (100%)	2 (50%)	0,016
<b>AKIN estadio 3 durante la estancia en la UCI</b>	(N = 39)	(N = 30)	(N = 9)	
<b>≥1 Episodio de elevación de la PCT</b>	35 (89,7%)	28 (93,3%)	7 (77,8%)	0,177

(a) Elevación de la PCT: PCT superior a 0,5 ng/ml.

(b) Se consideró lesión renal aguda si el paciente fue clasificado como estadio 1 o estadio 2 o estadio 3 de la clasificación AKIN en cualquier momento de la estancia en la UCI.

(c) Estadios de la lesión renal aguda según la clasificación AKIN durante la estancia en la UCI.

Tabla 10. Análisis univariante durante la estancia en UCI.

El análisis multivariante con regresión logística mostró que la mortalidad intrahospitalaria se asociaba a la presentación de uno o más episodios de elevación de la PCT durante su evolución [OR: 5,07 (2,44-10,53)], así como con la gravedad evaluada con el APACHE-II y con la presencia de LRA, expuesto en la tabla 11.

Modelo y variables	OR	IC OR por bootstrapping	Area ROC	Prueba Hosmer-Lemeshow
Estancia en la UCI			0,81 (0,76-0,87)	7,85 ( $p = 0,45$ )
APACHE-II	1,13 (1,04-1,23)	(1,03-1,27)		
Lesión renal aguda	2,21 (1,10-4,42)	(1,62-5,05)		
> 1 episodio PCT elevada	5,07 (2,44-10,53)	(2,44-11,59)		

Tabla 11. Modelos de regresión logística multivariante durante la estancia en UCI.

### **2.1. Relación entre la elevación de la PCT al ingreso y la mortalidad**

Al ingreso, 42 pacientes (20,9%) tenían elevación de la PCT y 17 (40,5%) fallecieron frente a 57 (35,8%) de los 159 pacientes que no tenían elevación de la PCT ( $p = 0,58$ ). En la figura 6 se observa el análisis del porcentaje de elevación de procalcitonina al ingreso.

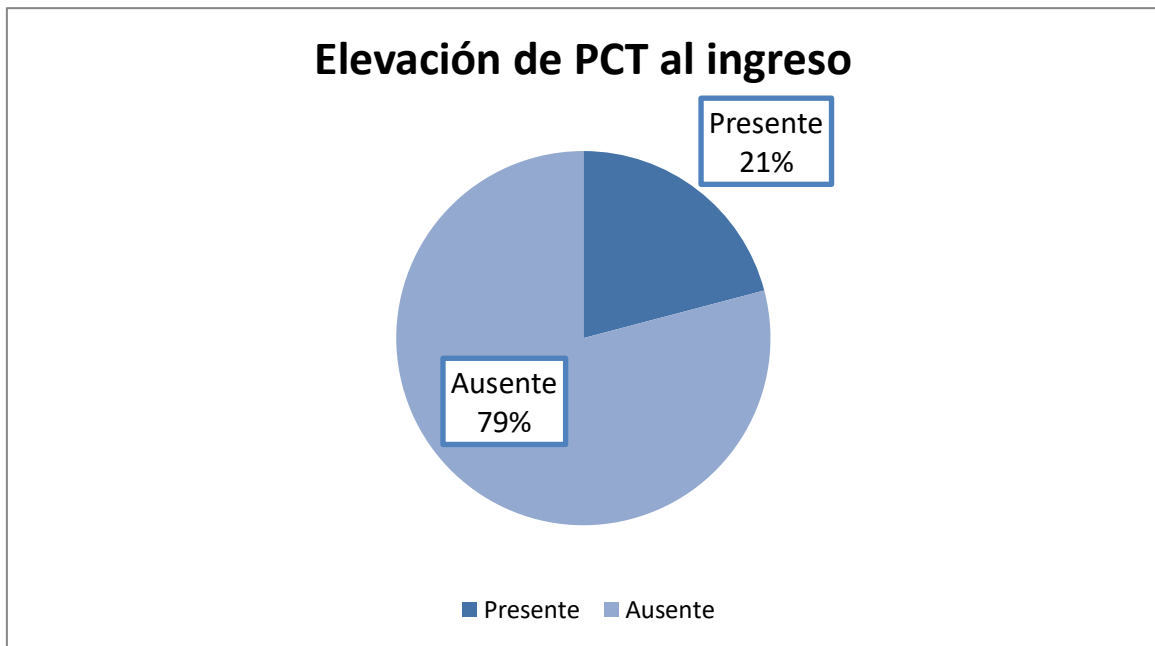


Figura 6. Porcentaje de elevación de procalcitonina al ingreso.

Posteriormente, se realizó un análisis similar, pero restringido a los pacientes con valores elevados de SOFA ( $\geq 8$  puntos) el primer día de ingreso ( $n = 38$ ). En estos 38 pacientes, no hubo relación estadísticamente significativa entre la elevación de la PCT y la mortalidad. La PCT se elevó en 15 pacientes y 8 de ellos fallecieron. Los ocho pacientes que fallecieron lo hicieron tras una estancia en la UCI de 7,5 (4-24) días.

En la tabla 12 se observa el análisis univariante en el momento de admisión en la UCI.

	Pacientes totales	Supervivientes	No supervivientes	p
<b>Admisión</b>	(N = 201)	(N = 74)	(N = 127)	
<b>Elevación de la PCT al ingreso (n, %)</b>	42 (20,89%)	17 (22,97%)	25 (19,68%)	0,58
<b>SOFA día de admisión</b>	5 (3-7)	6 (4-8)	5 (3-6)	< 0,005
<b>Admisión y SOFA &gt; 8</b>	(N = 38)	(N = 22)	(N = 16)	
<b>Elevación de PCT (n, %)</b>	15 (39,47%)	8 (36,4%)	7 (43,8%)	0,65

Tabla 12. Análisis univariante en el momento de admisión en UCI.

## **2.2. Relación entre la elevación de la PCT en el tercer día de ingreso y la mortalidad**

El día 3 del ingreso, se midió la PCT en 187 pacientes (hubo un hospital en el que no se evaluó a ningún paciente el día 3 durante los primeros meses). 45 pacientes (24,1%) tenían una PCT elevada. De los 45 pacientes, 23 de ellos también presentaban una PCT elevada el día del ingreso.

De los 45 pacientes con PCT elevada, 26 (57,8%) fallecieron en comparación con 42 (29,6%) de los 142 pacientes sin PCT elevada ( $p = 0,001$ ). La mortalidad también estuvo relacionada con la gravedad evaluada con el SOFA y con la presencia de LRA ese día.

Hubo lesión renal aguda en 64 pacientes en los que se evaluó la PCT en el día 3. Cuando se estudió conjuntamente la relación de la mortalidad con ambas variables mediante regresión logística múltiple, se observó que estaba estadísticamente relacionada tanto con la elevación de la PCT en el día 3 [OR: 2,70 (1,32-5,53)] como con la presencia de LRA [OR: 2,20 (1,15-4,24)].

Posteriormente, se realizó un análisis pero restringido a los pacientes con valores elevados de SOFA (> 8 puntos) en el tercer día de ingreso en la UCI ( $n = 50$ ). En estos 50 pacientes, no hubo relación estadísticamente significativa entre PCT elevada y mortalidad. La PCT estaba elevada en 17 pacientes y 12 de ellos fallecieron. Además, los 12 pacientes que fallecieron lo hicieron tras una estancia en la UCI de 18 (5-43) días.

En la tabla 13 se muestra el análisis univariante en el tercer día tras el ingreso en UCI.

	Pacientes totales	Supervivientes	No supervivientes	p
<b>Tercer día después del ingreso (d)</b>	(N = 187)	(N = 68)	(N = 119)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	45 (24,1%)	26 (38,2%)	19 (16%)	0,001
<b>Lesión renal aguda al 3er día (n, %)</b>	64 (34,2%)	33 (48,5%)	31 (26,1%)	0,002
<b>SOFA al tercer día (puntos)</b>	5 (3-8)	7 (5-9)	4 (3-6)	< 0.001
<b>Tercer día tras ingreso y SOFA ≥8 puntos</b>	(N = 50)	(N = 29)	(N = 21)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	17 (34%)	12 (41,4%)	5 (23,8%)	0,196
<b>Tercer día tras el ingreso y LRA</b>	(N = 64)	(N = 33)	(N = 31)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	25 (39,1%)	18 (54,5%)	7 (22,6%)	0,21
<b>SOFA en este día (puntos)</b>	6 (4-8)	7 (6-9)	4 (3-8)	0,02
<b>Tercer día tras el ingreso y lesión renal no aguda</b>	(N = 123)	(N = 35)	(N = 88)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	20 (16,3%)	8 (22,9%)	27 (26,2%)	0,009
<b>SOFA en este día (puntos)</b>	4(3-7)	7(4-8)	3(2-6)	< 0,001

(d) Se midió la PCT al tercer día en 187 pacientes (hubo un hospital en el que no se evaluó a ningún paciente al tercer día durante los primeros meses).

Tabla 13. Análisis univariante en el tercer día tras el ingreso en UCI.

El análisis multivariante con regresión logística mostró que la mortalidad hospitalaria se asociaba a SOFA el día 3, edad y PCT elevada el día 3 [OR: 2,51 (1,13-5,57)]. La presencia de LRA ese día no formó parte del modelo por falta de significación estadística ( $p = 0,26$ ).

En la tabla 14 se expone el modelo de regresión logística multivariante en el tercer día tras el ingreso en UCI.

Modelo y variables	OR	IC OR por bootstrapping	Area ROC	Prueba Hosmer-Lemeshow
3er día post-ingreso			0,80 (0,73-0,86)	12,67 ( $p = 0,124$ )
Sofá al 3er día	1,30 (1,14-1,48)	(1,14-1,51)		
Edad	1,08 (1,04-1,11)	(1,04-1,12)		
Elevación de PCT	2,51 (1,13-5,57)	(1,14-5,87)		

Tabla 14. Modelos de regresión logística multivariante en el tercer día tras el ingreso en UCI.

### ***2.3. Relación entre mortalidad con PCT elevada y SOFA en los últimos días de estancia en UCI***

Posteriormente, se analizaron los últimos días de estancia en la UCI, concretamente el último día o el día anterior al alta de la UCI (alta de la UCI como vivo o fallecido), 2 días antes y 5 días antes. En muchas ocasiones, los pacientes están en la UCI el último día sólo unas horas y, en estos casos, las pruebas de laboratorio no se realizaron ese día, sino el día anterior. En estos casos, consideramos que el valor de PCT del último día es el valor de PCT del día anterior.

El valor de la PCT y la puntuación SOFA se evaluaron en estos tres periodos. Se consideró que había un valor elevado de PCT el último día de la estancia o el día anterior (si el valor no se había medido el último día). Si el valor de PCT no se había evaluado en los dos últimos días de estancia (esto ocurrió en seis pacientes), estos pacientes se excluyeron del análisis realizado el último día.

En los últimos 5 días, 56 pacientes presentaron PCT elevada, y 47 de ellos fallecieron. Se realizaron cultivos en 45 de los 56 pacientes. En 25 pacientes los cultivos fueron positivos para bacterias, en cinco para bacterias y hongos, en cuatro sólo para hongos y en 11 fueron negativos. Ninguno de los nueve cultivos positivos para hongos lo fue en sangre y todos lo fueron en orina o secreciones respiratorias. En muchos de los

casos, los cultivos positivos para hongos se consideraron colonización.

### **2.3.1. Evaluación del último día de ingreso en la UCI**

La mortalidad se relacionó estadísticamente con el SOFA en el último día y la PCT elevada en ese día con la presencia de LRA en ese momento. La PCT elevada se relacionó estadísticamente con la mortalidad en los pacientes con LRA como en los que no la presentaban.

En la tabla 15 se expone el análisis univariante del último día de ingreso en UCI.

	<b>Pacientes totales</b>	<b>Supervivientes</b>	<b>No supervivientes</b>	<b>p</b>
<b>Último día de ingreso en UCI (g)</b>	(N = 195)	(N = 71)	(N = 124)	
<b>Elevación de la PCT</b>	46 (23,6%)	42 (59,2%)	4 (3,2%)	<0,001
<b>Lesión renal aguda ese día (n, %)</b>	54 (27,69%)	45 (36,4%)	9 (7,3%)	<0,001
<b>SOFA en este día (puntos)</b>	2 (0-7)	9 (6-11)	1 (0-2)	<0,001
<b>Último día de ingreso en UCI y lesión renal aguda</b>	(N = 54)	(N = 45)	(N = 9)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	34 (63%)	33 (73,3%)	1 (11,1%)	<0,001
<b>SOFA en este día (puntos)</b>	9 (1-11)	10 (7-12)	1 (0-1)	<0,001
<b>Último día de ingreso en UCI y lesión renal no aguda</b>	(N = 141)	(N = 26)	(N = 115)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	12 (8,5%)	9 (34,6%)	3 (2,6%)	<0,001
<b>SOFA en este día (puntos)</b>	1 (0-3)	8 (5-9)	1 (0-2)	<0,001

(g) Faltaban los datos de seis pacientes.

Tabla 15. Análisis univariante del último día de ingreso en UCI.

El análisis multivariante con regresión logística mostró que la mortalidad intrahospitalaria se asoció a SOFA en el último día, la LRA, la edad y la elevación de la PCT en el último día [OR: 38,83 (4,27-352,91)], expuesto en la tabla 16.

De los 42 pacientes fallecidos con PCT elevada el último día, se tomaron cultivos en 36 de ellos. 23 (54,8%) pacientes tuvieron cultivos positivos, y todos recibieron antibióticos. Se observó un tratamiento antibiótico inadecuado en sólo dos casos.

Modelo y variables	OR	IC OR por bootstrapping	Area ROC	Prueba Hosmer-Lemeshow
Último día de ingreso en UCI			0,991 (0,983-0,999)	4,74 ( $p = 0,78$ )
SOFA último día UCI	2,95 (1,93-4,54)	(2,42-6,23)		
Edad	1,18 (1,06-1,31)	(1,10-1,33)		
Elevación PCT último día en UCI	53,41 (7,28-392)	(2,12-169)		
Lesión renal aguda	38,83 (4,27-352,91)	(1,13-159,17)		

Tabla 16. Modelos de regresión logística multivariante en el último día de ingreso en UCI.

### **2.3.2. Evaluación dos días antes del alta de la UCI**

La mortalidad se relacionó estadísticamente con el SOFA 2 días antes del alta de la UCI, la presencia de LRA en ese momento y la elevación de la PCT ese día, analizado según análisis univariante en la tabla 17.



	Pacientes totales	Supervivientes	No supervivientes	p
<b>Dos días antes del alta de UCI (f)</b>	(N = 197)	(N = 72)	(N = 125)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	41 (20,8%)	34 (47,2%)	7 (5,6%)	< 0,001
<b>Puntos SOFA (puntos)</b>	2 (1-6)	7 (7-9,25)	2 (1-2)	< 0,001
<b>Lesión renal aguda ese día (n, %)</b>	51 (25,9%)	38 (52,7%)	13 (10,4%)	< 0,001
<b>Dos días antes del alta de la UCI y lesión renal aguda</b>	(N = 51)	(N = 38)	(N = 13)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	27 (52,9%)	25 (65,8%)	2 (15,4%)	0,002
<b>SOFA en este día (puntos)</b>	6 (2-10)	9 (5-10)	18 (1-2)	<0,001
<b>Dos días antes del alta de la UCI y lesión renal no aguda</b>	(N = 146)	(N = 34)	(N = 112)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	14 (9,68%)	9 (26,5%)	5 (4,5%)	<0,001
<b>SOFA en este día (puntos)</b>	2 (1-4)	6 (5-8)	2 (1-2)	<0,001

(f) Faltaban los datos de dos pacientes y dos pacientes estuvieron en la UCI menos de 2 días.

Tabla 17. Análisis univariante dos días antes del alta en UCI.

El análisis de regresión logística multivariable mostró que la mortalidad estaba relacionada con el SOFA 2 días antes del alta de la UCI, la edad, la IRA y la PCT elevada ese día [OR: 7,99 (1,32-48,25)], explicado en la tabla 18.

Modelo y variables	OR	IC OR por bootstrapping	Area ROC	Prueba Hosmer- Lemeshow
<b>2 días prealta de UCI</b>			0,97 (0,95-0,99)	0,893 ( $p = 0,999$ )
<b>SOFA día 2 prealta UCI</b>	3,05 (2,11-4,41)	(2,39-6,23)		
<b>Edad</b>	1,16 (1,08-1,25)	(1,09-1,35)		
<b>Lesión renal aguda</b>	10,81 (2,21-52,88)	(1,76-137)		
<b>Elevación PCT día 2 prealta de UCI</b>	7,99 (1,32-48,25)	(1,01-169)		

Tabla 18. Modelos de regresión logística multivariante dos días antes del alta en UCI.

### **2.3.3. Evaluación cinco días antes del alta de la UCI**

El mismo análisis se realizó 5 días antes del alta de la UCI, explicado en la tabla 19. La mortalidad se relacionó estadísticamente con el SOFA 5 días antes del alta de la UCI, la presencia de una IRA y una PCT elevada ese día.

	<b>Pacientes totales</b>	<b>Supervivientes</b>	<b>No supervivientes</b>	<b>p</b>
<b>5 días antes del alta de la UCI (e)</b>	(N = 172)	(N = 65)	(N = 107)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	39 (22,7%)	29 (44,6%)	10 (9,3%)	< 0,001
<b>SOFA en este día (puntos)</b>	3 (2-6)	6 (4-8)	2 (2-3)	< 0,001
<b>Lesión renal aguda ese día (n, %)</b>	40 (23,3%)	27 (41,5%)	13 (12,4%)	< 0,001
<b>Cinco días antes del alta de la UCI y lesión renal aguda</b>	(N = 40)	(N = 27)	(N = 13)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	21 (52,5%)	19 (70,4%)	2 (15,4%)	0,001
<b>SOFA en este día (puntos)</b>	4 (2-7)	6 (4-9)	2 (1-3)	< 0,001
<b>Cinco días antes del alta de la UCI y lesión renal no aguda</b>	(N = 132)	(N = 38)	(N = 94)	
<b>Elevación de la PCT (n, %)</b>	17 (12,9%)	10 (26,3%)	7 (7,4%)	0,003
<b>SOFA en este día (puntos)</b>	3 (2-6)	6 (5-8)	2 (2-4)	< 0,001

(e) Faltaban los datos de siete pacientes y 22 estuvieron en la UCI menos de 5 días.

Tabla 19. Análisis univariante cinco días antes del alta de la UCI.

El análisis de regresión logística multivariante mostró que la mortalidad estaba relacionada con el SOFA el día 5 antes del alta de la UCI, la edad y la presencia de IRA en ese momento, siendo mostrado en la tabla 20. No hubo relación estadísticamente significativa con el aumento de la PCT ese día ( $p = 0,07$ ), OR: 2,92 (0,92-9,32).

Modelo y variables	OR	IC OR por bootstrapping	Area ROC	Prueba Hosmer-Lemeshow
5 días pre- alta UCI			0,92 (0,88-0,96)	12,85 (p = 0,117)
SOFA día 5 prealta UCI	2,05 (1,64-2,57)	(1,05-2,82)		
Edad	1,10 (1,05-1,15)	(1,07-1,17)		
Lesión renal aguda	9,73 (3,16-29,98)	(3,89-34,46)		

Tabla 20. Modelos de regresión logística multivariante cinco días antes del alta de UCI.

#### **2.4. Relación entre la causa precipitante de la mortalidad y la elevación de la PCT en los últimos días**

De los 74 pacientes que fallecieron, en 71 se evaluó la PCT el último día. De esos 71 pacientes, en 42 la PCT estaba elevada el último día, y se consideró que el 71,4% de ellos ( $n=30$ ) tenían una causa de muerte principalmente no respiratoria. En 12 (28,6%) pacientes se consideró que la causa precipitante de la muerte fue principalmente respiratoria, en el 23,8% se consideró que fue principalmente un shock séptico y en el 21,4% un fallo multiorgánico.

De los 71 pacientes que fallecieron y en los que se evaluó la PCT el último día, en 29 pacientes la PCT no estaba elevada en el último día, y en 16 de ellos (55,2%) la causa se consideró principalmente respiratoria.

#### **2.5. Representación gráfica de los valores de PCT durante la estancia en la UCI**

Las figuras 7 y 8 muestran gráficamente la evolución de la PCT durante todos los días de estancia en UCI en algunos de los pacientes de aquellos en los que se realizó. Llama la atención la ausencia de gráficas de uno de los hospitales participantes (63 pacientes). La figura 9 muestra el área ROC de los modelos de regresión logística múltiple sobre la evolución de la PCT durante todos los días de estancia en UCI de los pacientes.

Estos gráficos muestran muy claramente que los episodios de elevación de PCT fueron muy persistentes durante la estancia de los pacientes en la UCI, tanto en los pacientes fallecidos como en los supervivientes. También muestran gráficamente que los

episodios de elevación de la PCT son más frecuentes en los fallecidos que en los supervivientes. También podemos ver cuántos de los pacientes que fallecen presentan PCT elevada en el momento del fallecimiento.

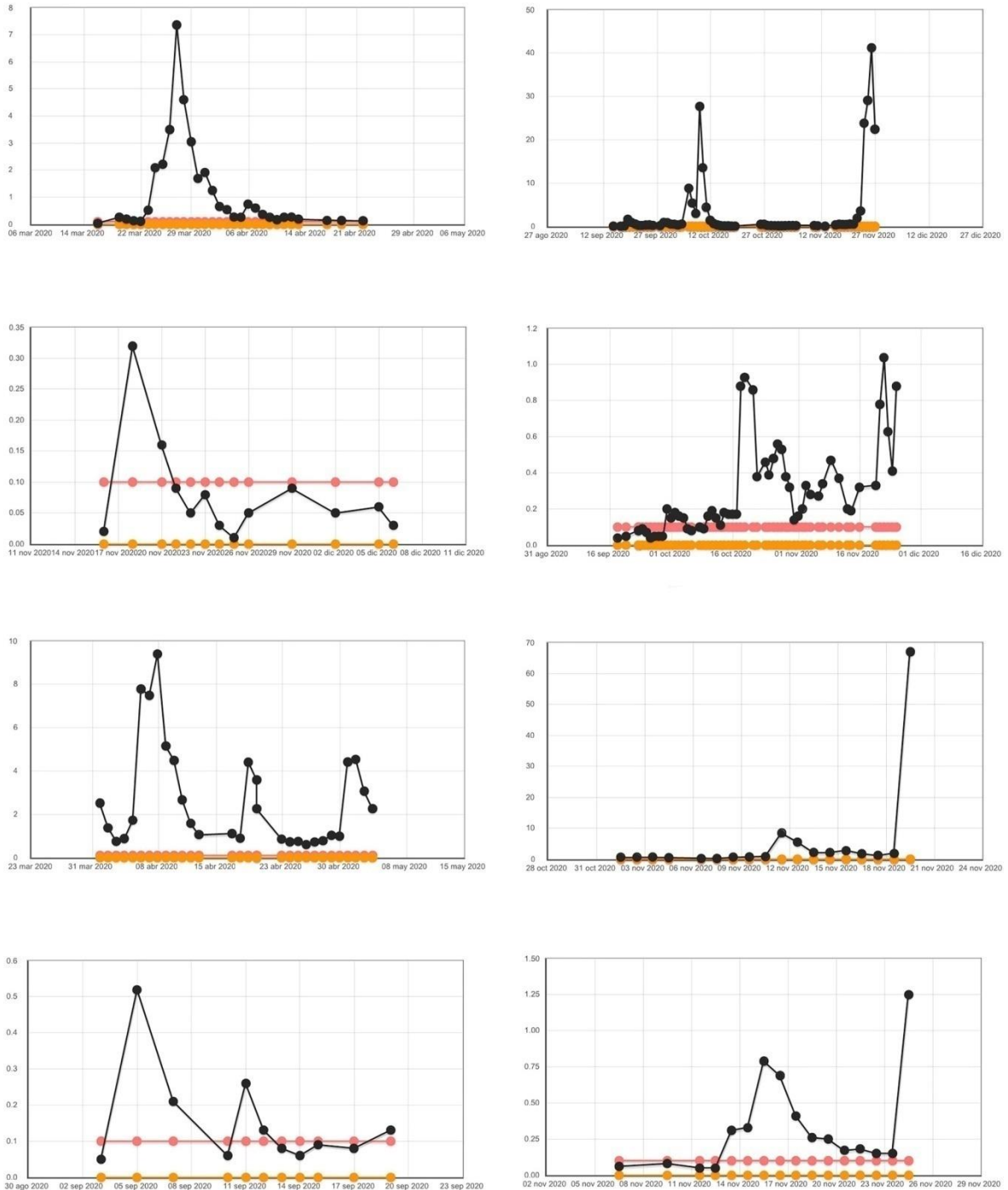


Figura 7. Evolución de la PCT durante todos los días de estancia en la UCI en los pacientes que fallecieron [rango normal inferior y superior del laboratorio (0-0,05

ng/ml)]. Hemos considerado el valor de PCT fue superior a 0,5 ng/ml como significación clínica.

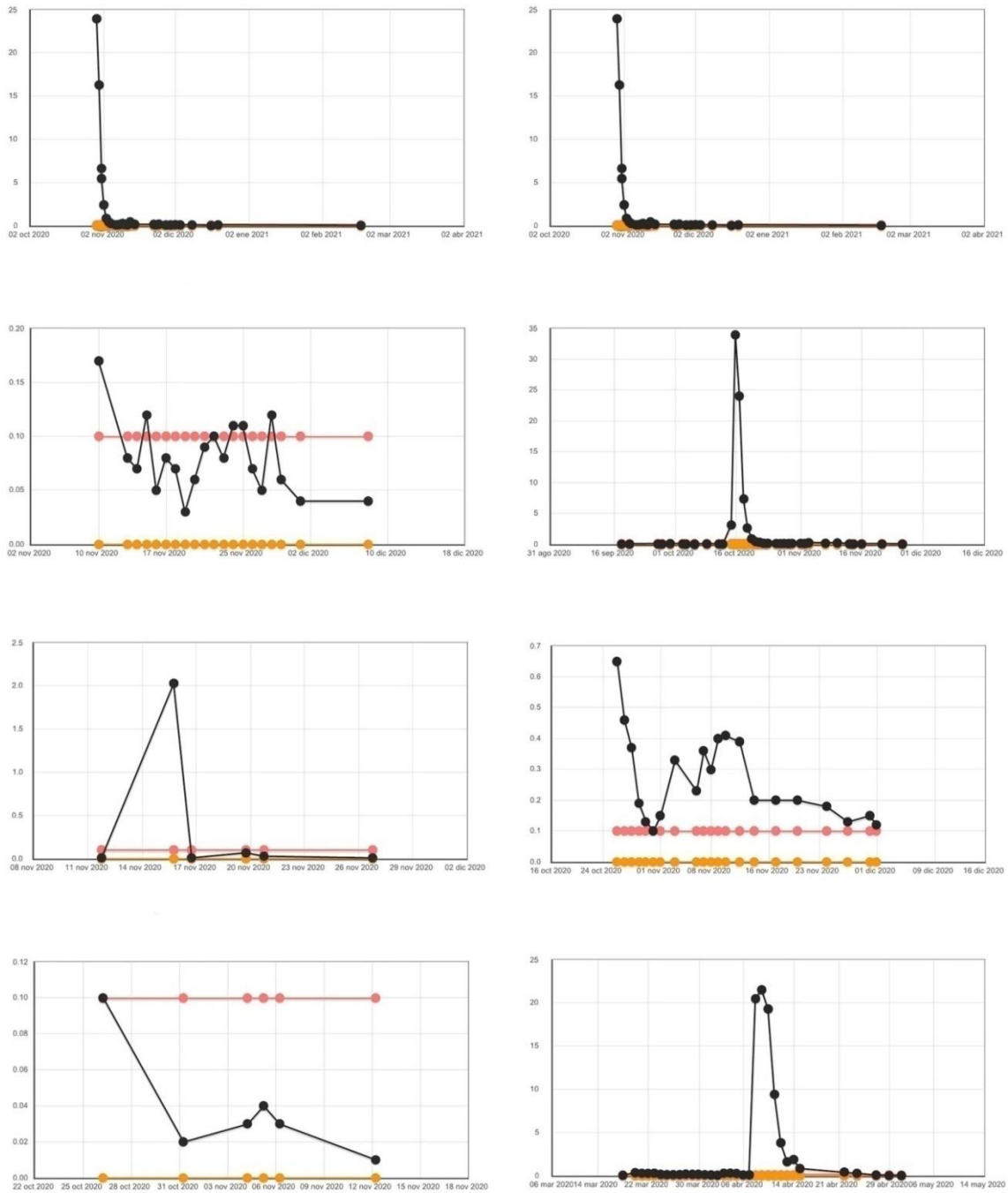


Figura 8. Evolución de la PCT durante todos los días de estancia en UCI en los pacientes que vivieron [rango normal inferior y superior del laboratorio (0-0,05 ng/ml)]. Hemos considerado el valor de PCT superior a 0,5 ng/ml como significación clínica.

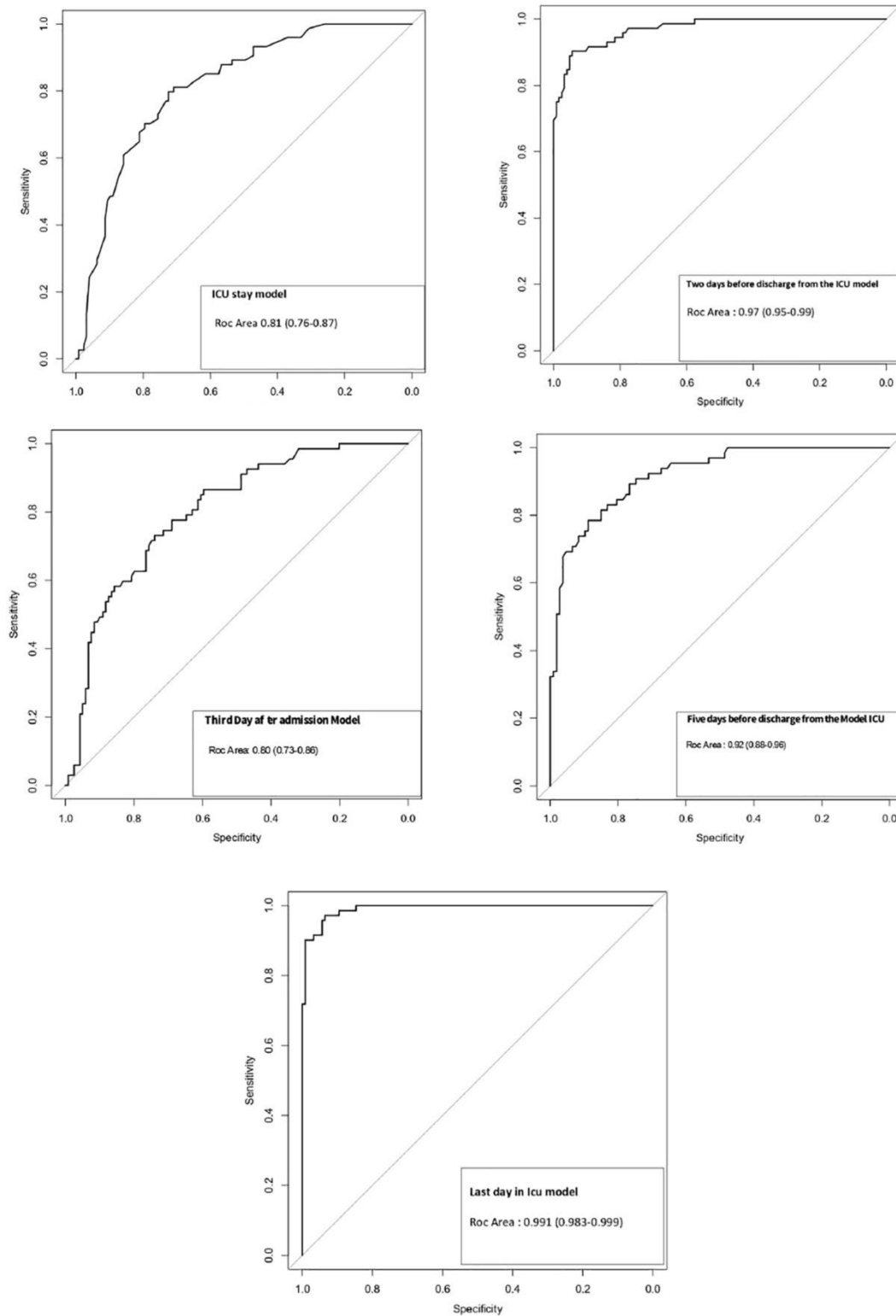


Figura 9. Área de características operativas del receptor (ROC) de los modelos de regresión logística múltiple.

## DISCUSIÓN

### 1. Características demográficas, clínicas y analíticas basales de los pacientes ingresados en UCI por patología respiratoria con COVID 19.

En este estudio de cohortes multicéntrico, evaluamos de forma seriada los valores de PCT durante la estancia en la UCI en pacientes ingresados en la UCI por afectación respiratoria debida a COVID-19 y estudiamos la relación del aumento de los valores de PCT con la mortalidad en diferentes momentos de la estancia en la UCI.

En nuestra muestra de 201 pacientes, desde el punto de vista demográfico, el grupo analizado es muy homogéneo en lo referente a las características basales, aunque no en el sexo dado que 59 pacientes (29,4%) fueron mujeres y 142 (70,6%) fueron hombres. Por el contrario, existe homogeneidad con respecto a la edad, la mediana fue de 63 años, siendo el percentil 25 de 56 años y el percentil 75 de 72 años. El mayor porcentaje de hombres en nuestra muestra es explicable porque se ha estudiado que el sexo masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de una infección grave por SARS-CoV-2 documentado en la literatura<sup>171</sup>, pudiendo producirse a cualquier edad.

En nuestra cohorte calculamos como índices de mortalidad asociada a la neumonía por SARS-CoV-2 el APACHE II y el SOFA (instrumentos de pronóstico en la UCI que predicen la evolución basados en mediciones) siendo la mediana de puntos de APACHE II 13 puntos (10-16) y de SOFA 5 puntos (3-7).

En nuestro estudio, un gran grupo de pacientes que fallecieron presentaban niveles elevados de SOFA y PCT elevados sin respuesta a las medidas terapéuticas. Esto indica que los pacientes con SOFA elevado y PCT elevada son el grupo de mayor riesgo al que debemos prestar especial atención.

Con respecto a las patologías previas, el 56,7% de los pacientes presentaban antecedentes cardiológicos, el 33,5% antecedentes respiratorios, el 12,4% nefrológicos, el 2,5% antecedentes de origen hepático, el 11,5% patología hematológica, el 10,9% patología

oncológica y el 19,4% de los pacientes no tenía ningún antecedente patológico. Estos datos son asumidos dada la concordancia descrita en la literatura. Está demostrado que el padecer factores de riesgo determina una peor evolución clínica tras la infección por SARS-CoV-2 <sup>171,172</sup>.

En el análisis de pacientes con COVID-19, la presencia de enfermedades cardiovasculares contribuye a la gravedad de la enfermedad y la mortalidad. Se ha descrito que esta cohorte de pacientes tienen mayor probabilidad de infección por SARS COV 2 pudiendo la infección provocar deterioro de la enfermedad cardíaca<sup>172</sup>.

Todos los pacientes presentaban patología respiratoria al ingreso, teniendo realizada radiografía de tórax al ingreso con imagen de infiltrado multilobar. El ingreso de los pacientes en la UCI (con estancia mediana de 12 (7-26) días) se determinó según los criterios habituales de cada hospital. En el caso concreto de nuestros pacientes, el motivo principal de ingreso fue la necesidad de soporte ventilatorio, con un alto porcentaje de ventilación mecánica, con una duración mediana 7 días (0-17,5). Esto concuerda con lo descrito en la literatura al estar demostrado que el grado de afectación radiológica está directamente relacionada con la gravedad de la infección. Los pacientes con mayor grado de afectación del parénquima pulmonar son los que presentan peor evolución clínica<sup>173</sup>.

En referencia al tratamiento, el 90.5% de los pacientes recibieron tratamiento con corticoides, el 82,9% recibieron antibioterapia empírica, el 37,8% recibieron tratamiento antivírico y el 36.8% recibieron tocilizumab.

En referencia a los parámetros analíticos basales, antes de recibir ningún tratamiento, los pacientes presentaron niveles elevados de LDH, PCR y dímero D. Diversos estudios han valorado la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 encontrando valores más elevados de estos parámetros en los pacientes con mayor deterioro clínico a causa de neumonía grave por expresión de la hiperinflamación<sup>174, 175, 176</sup>.



Los hallazgos más llamativos de nuestro estudio muestran que los pacientes presentan numerosos episodios de elevación de la PCT durante su estancia en la UCI y que están relacionados con la mortalidad. Durante su estancia en la UCI, el 45,3% de los pacientes no presentaron ningún episodio de elevación de la PCT (PCT superior a 0,5 ng/ml), el 27,9% presentó un único episodio y el 26,9% presentaron 2 o más episodios de PCT elevada. La presencia de uno o más episodios de PCT elevada se asoció estadísticamente con la mortalidad<sup>174, 175, 176</sup>.

Nuestro estudio también muestra que estas elevaciones son una señal de alarma porque muchos de los pacientes que fallecen presentan valores elevados de PCT el último día y que las elevaciones de la PCT en los últimos días de estancia en la UCI están estadísticamente relacionadas con la mortalidad. Se han observado episodios similares en muchos pacientes al ingreso y al tercer día y los pacientes sobreviven en muchos casos.

La PCT elevada<sup>177, 178</sup> se asocia con enfermedad grave (definida como necesidad de ingreso en UCI o ventilación mecánica).

Huang et al<sup>179</sup> hallaron que la PCT elevada se asoció con una mayor mortalidad, lo que coincide con nuestros resultados en los que detectamos una asociación entre mortalidad y uno o más episodios de PCT elevada en pacientes con enfermedad grave.

Se observa que la mortalidad también está relacionada con la gravedad evaluada el primer día de ingreso en la UCI con el APACHE-II y la presencia de lesión renal aguda. Los niveles de procalcitonina pueden estar aumentados en la insuficiencia renal aguda. Además, la presencia de PCT elevada se relaciona con la mortalidad tanto en los pacientes que desarrollan LRA como en los que no desarrollan LRA.

## **2. Evolución de los datos analíticos durante la estancia en UCI.**

Nuestro estudio también analiza los cambios en los valores de PCT en distintos momentos de la estancia en la UCI.

La elevación de la PCT en el primer día de ingreso en la UCI no se relacionó estadísticamente con la mortalidad. Esta relación no fue estadísticamente significativa tanto en el total de pacientes como en el subgrupo de pacientes con presencia de fallo multiorgánico o con puntuaciones SOFA elevadas.

Si nuestro estudio se hubiera limitado al análisis del primer día, podríamos haber extraído conclusiones erróneas, como que la PCT elevada en pacientes con COVID-19 no se asocia a una mayor mortalidad. Posiblemente el uso de tratamiento antibiótico profiláctico al ingreso en la UCI en un porcentaje muy elevado de pacientes puede explicar por qué no hay relación con la mortalidad entre la PCT al ingreso y la mortalidad en nuestro estudio.

Sin embargo, el análisis seriado de los valores de PCT durante toda la estancia de estos pacientes en la UCI nos ha permitido ver que la relación entre la elevación de la PCT y la mortalidad es estadísticamente significativa al tercer día y en los últimos días de estancia en la UCI.

La relación fue estadísticamente significativa con la mortalidad también en el análisis multivariante. El hallazgo de una elevación de la PCT en estos momentos complementa la información sobre la edad y SOFA.

Nuestros hallazgos concuerdan con otros estudios como el de Hu et al<sup>11</sup>, que hallaron que en pacientes con valores elevados de PCT que se recuperaron, los valores de PCT disminuyeron durante la recuperación, pero en los que fallecieron, los niveles séricos de PCT aumentaron a medida que la enfermedad empeoraba. Evaluaron a 95 pacientes, de los cuales 12 estaban gravemente críticos y seis murieron. Nosotros evaluamos un grupo mayor de pacientes, todos nuestros pacientes en estado crítico, y 74 de ellos murieron<sup>180</sup>.

Esta muestra mayor nos ha permitido obtener resultados estadísticamente significativos, aumentar la confianza en las conclusiones obtenidas, y también poder

explorar otros aspectos diferentes. El no poder conocer el momento de la muerte del paciente conlleva un problema importante a la hora de obtener conclusiones prácticas sobre la relación que encontramos entre valores elevados de PCT en los últimos días de estancia y mortalidad.

No sabemos a priori si estamos ante uno de los episodios frecuentes de PCT elevada que el paciente supera o uno de los episodios que terminan con la muerte del paciente. Pero sí indica que debemos estar alerta ante una PCT elevada porque en muchas ocasiones puede conducir a la muerte del paciente.

### **3. Relación entre mortalidad y valores de procalcitonina en los pacientes ingresados en UCI por SARS Cov 2.**

Nuestro estudio también analiza la relación entre la mortalidad y la elevación de la PCT en distintos momentos de la estancia en la UCI.

La mortalidad intrahospitalaria en nuestros pacientes es elevada (36,8%) pero similar a la encontrada por muchos autores.

Armstrong et al.<sup>181</sup> en un metaanálisis con un número muy elevado de pacientes encontraron una mortalidad en UCI del 41,6% (34,0-49,7%). El hecho de que nuestro estudio multicéntrico y que nuestros resultados sean compatibles con estudios previos con cifras de mortalidad similares nos da que nuestros resultados puedan generalizarse y ser de ayuda para el manejo y tratamiento de otros pacientes con esta patología. Aunque, lógicamente, son necesarias más investigaciones para poder extraer conclusiones válidas y generalizables.

La mortalidad también estaba relacionada con la gravedad evaluada con SOFA y con la presencia de LRA. La lesión renal aguda estaba presente en 64 pacientes cuya PCT se evaluó el día 3. Cuando la relación de la mortalidad con ambas variables mediante regresión logística múltiple fue estudiada, se observó que se relacionaba estadísticamente tanto con la elevación de la PCT elevada en el día 3 y la presencia de lesión renal aguda.

La mortalidad se relacionó estadísticamente con el SOFA en el último día y la PCT elevada en ese día con la presencia de LRA en ese momento. La PCT elevada se relacionó estadísticamente con la mortalidad en los pacientes con LRA como en los que no la presentaban. El análisis multivariante con regresión logística mostró que la mortalidad intrahospitalaria se asoció a SOFA en el último día, la LRA, la edad y la elevación de la PCT en el último día [OR: 38,83 (4,27-352,91)].

Al ingreso, 42 pacientes (20,9%) presentaban elevación de la PCT y 17 (40,5%) fallecieron frente a 57 (35,8%) de los 159 pacientes que no pacientes sin elevación de la PCT ( $p = 0,58$ ).

Aunque la PCT se utiliza como marcador de sepsis bacteriana, todavía existen dudas considerables sobre si los elevados niveles de PCT observados en algunos pacientes con COVID-19 se deben a una infección bacteriana o son un marcador directo de una infección vírica más grave<sup>182</sup>.

El uso de gráficos detallados de los niveles de PCT de los pacientes y su agrupación según muerte o supervivencia, permite al lector una visión complementaria y más clara de los datos numéricos en nuestro estudio. Esto permite observar el elevado número de casos con PCT elevada tanto en los fallecidos como en los supervivientes. El patrón de evolución de los niveles de PCT observado en nuestros pacientes es más plausible en el sentido de que responde a episodios de infección bacteriana que complican la evolución de los pacientes con COVID y que pueden ocurrir en varias ocasiones en un mismo paciente.

Nuestros datos sugieren que la PCT elevada (en pacientes críticos con fallo multiorgánico e infección por COVID-19) puede indicar la presencia de infección bacteriana y debe tratarse lo mejor posible, ya que causa la muerte en un alto porcentaje de pacientes. La PCT en muchos casos es indicativa de sepsis de origen bacteriano<sup>183, 184, 185</sup> y creemos que esta interpretación también puede aplicarse a nuestros resultados y que una PCT elevada suele deberse a infecciones bacterianas. Además, la alta frecuencia con que la evolución de los pacientes COVID ingresados en

la UCI se complica por infección bacteriana debe tenerse en cuenta, que en algunos estudios alcanza porcentajes superiores al 40% <sup>186</sup>.

Los hallazgos de nuestro estudio muestran que en los últimos 5 días de estancia en la UCI, se realizaron cultivos en 45 de los 56 pacientes con pacientes con PCT elevada y los cultivos fueron positivos para bacterias en 30 de los 45 pacientes en los que se tomaron.

El tratamiento de la infección bacteriana con antibióticos a los que el germen causante no es sensible es, lógicamente consecuencias muy graves. Retrasar el tratamiento de la infección bacteriana en pacientes de UCI es perjudicial y aumenta mucho la mortalidad <sup>174, 175</sup>, razón por la cual el tratamiento antibiótico empírico y precoz de la sepsis bacteriana forma parte de las guías de práctica clínica<sup>176</sup>.

El uso de gráficos detallados de los niveles de PCT también nos permite ver el alto porcentaje de pacientes que fallecen con elevación de la PCT en los últimos días y la rapidez de la elevación de la PCT en el poco tiempo antes de la muerte.

Los niveles de procalcitonina pueden estar aumentados en la insuficiencia renal aguda.

Aunque este hecho está en discusión, existen artículos y metaanálisis<sup>187, 188</sup> que concluyen que tiene una aceptable especificidad en el diagnóstico de infección bacteriana en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, estratificamos la población según la función renal y hallamos que la procalcitonina elevada se de mortalidad en pacientes con función renal normal y en pacientes con función renal alterada.

Otro problema para un análisis adecuado de nuestros resultados radica en el hecho de que la grave afectación respiratoria de los pacientes puede ser considerada por los médicos como la única causa de muerte de los pacientes. Esto puede ser la causa de una detección insuficiente de factores agravantes que podrían ser corregidos y tratados con la consiguiente mejor evolución del paciente.

Por este motivo hemos intentado detectar en nuestro estudio qué pacientes han fallecido debido a un deterioro de su estado respiratorio y ver qué pacientes han

fallecido por una causa distinta al deterioro respiratorio. Se ha observado que en muchos pacientes, en el momento de la muerte, hay un aumento de la PCT que la causa precipitante de la muerte en muchos de estos casos no fue respiratoria y que la causa precipitante de la muerte era compatible con un deterioro de origen infeccioso. Todos estos hallazgos sugieren que si se detecta y se trata, a veces podría evitarse la muerte del paciente.

En nuestro estudio, un gran grupo de pacientes que fallecieron presentaban niveles elevados de SOFA y PCT elevados sin respuesta a las medidas terapéuticas. Esto indica que los pacientes con SOFA elevado y PCT elevada son el grupo de mayor riesgo al que debemos prestar especial atención.

Uno de los hallazgos de nuestro estudio es que en este grupo de pacientes, las medidas de tratamiento no suelen ser ineficaces con mejor respuesta a la terapia en los primeros días de la estancia en la UCI.

Estos hallazgos sugieren que cuando el tiempo de fallo multiorgánico es prolongado, la respuesta a las medidas terapéuticas es menor<sup>188, 189</sup>. Otra posible causa es una mayor frecuencia de limitar las medidas terapéuticas por considerarlas algo inútiles.

Los resultados de nuestro estudio muestran que la elevación de la PCT es frecuente y que ayuda a detectar situaciones de riesgo y puede ayudar a interpretar mejor la situación del paciente y los problemas que puedan surgir. Esto puede ayudar en el manejo del paciente, como se ha visto en otras situaciones<sup>190</sup>.

#### **4. Limitaciones**

El número de pacientes de nuestro estudio no es muy grande aunque es suficiente para obtener relaciones estadísticamente significativas en muchas ocasiones. La muestra es suficiente para demostrar que en los pacientes ingresados en la UCI por afectación respiratoria por COVID-19, un aumento de la PCT es una señal de alarma de que el paciente está en riesgo de muerte. Nuestro estudio cuenta con una muestra suficiente para demostrar que episodios de aumento de la PCT conllevan un alto riesgo de muerte, aunque en muchas ocasiones los pacientes sobreviven a esta situación.

Nuestro estudio sugiere que las elevaciones de la PCT están causadas por una infección bacteriana. Encontramos que en los últimos 5 días de estancia, los cultivos fueron positivos para bacterias en el 53% de los pacientes que tenían elevaciones de la PCT y en el 67% de los que tenían cultivos. No encontramos cultivos positivos para bacterias en todos los casos de elevación de la PCT.

Aunque no es suficiente para afirmar que la elevación de la PCT es causada por una infección bacteriana en todos los casos, hemos encontrado datos suficientes para apoyar que en muchos casos lo es, aunque se necesitan investigaciones futuras para arrojar más luz sobre este aspecto.

# CONCLUSIONES

## CONCLUSION PRINCIPAL

En los pacientes con COVID 19 ingresados en UCI con afectación respiratoria en el periodo comprendido de estudio se observaron numerosos episodios de elevación de PCT. Esto determina relación con mayor mortalidad de estos pacientes. La PCT puede ser útil como marcador pronóstico de estos pacientes, al indicar la presencia de infección bacteriana y mayor riesgo de muerte.

## CONCLUSIONES SECUNDARIAS

1. El sexo masculino, la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 fueron los factores epidemiológicos más frecuentes asociados al desarrollo de afectación respiratoria grave por SARS Cov 2.
2. La incidencia de ventilación mecánica es muy elevada y presenta relación con número de episodios de elevación de la procalcitonina dado que se encuentra elevada en más del 50% de los pacientes fallecidos. La incidencia de fallo renal agudo es casi del 50%, aunque no se encuentra relación con el número de episodios de elevación de la procalcitonina, dado a la estratificación de la población se observa que la procalcitonina elevada se observa en pacientes con función renal normal y en pacientes con función renal alterada.
3. Los pacientes con SOFA elevado y PCT elevada constituyen el grupo de mayor riesgo, presentando fallo multiorgánico con menor respuesta terapéutica a los tratamientos instaurados.



# ANEXO I. ESCALAS DE GRAVEDAD UTILIZADAS EN EL ANÁLISIS DE LOS PACIENTES

## 1. APACHE II

APACHE II es el acrónimo en inglés de Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II. Es un sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades (Knaus et al., 1985) uno de varios sistemas de puntuación usado en las unidades de cuidados intensivos. Este es aplicado dentro de las 24 horas de admisión del paciente a una UCI: un valor entero de 0 a 67 es calculado basado en varias medidas. Se corresponde enfermedad más severa y un mayor riesgo de muerte a mayor puntuación<sup>191</sup>.

A pesar de que los nuevos sistemas de puntuación, han reemplazado a APACHE II en muchos lugares, APACHE II continúa siendo usado extensamente debido a que hay mucha documentación que está basada en este<sup>192</sup>.

El método de cálculo está optimizado para cálculos sobre papel al usar valores enteros y reduciendo el número de opciones así estos datos caben en una única hoja de papel. El puntaje de gravedad resultante se ingresa en una ecuación de regresión logística generada por computadora, que predice la mortalidad hospitalaria y, en algunos casos, la duración de la estadía<sup>192</sup>.

El puntaje resultante debería siempre ser interpretado en relación con la enfermedad del paciente.

El apéndice del documento que describe el score APACHE II, intenta describir como calcular una tasa de muerte predicha para un paciente. Con el fin de mejorar la exactitud de este cálculo de mortalidad predicha, el diagnóstico principal que motivó el ingreso en la UCI fue añadido como una categoría de peso: la mortalidad predicha es calculada sobre la base del score APACHE II del paciente y su principal diagnóstico en la admisión<sup>192, 193</sup>.

Los parámetros a calcular serían los siguientes expuestos en la tabla.

Puntuación APACHE II																	
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4								
Temperatura rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30								
Pres. art. media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50								
Frec. cardiaca (lpm)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40								
Frec. respiratoria (rpm)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6								
Oxigenación Si FIO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FIO2 ≤ 0.5 (PaO2)	499	350-499	200-349		>200 <70	61-70		56-70	<56								
pH arterial	>7,9	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15								
Na plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111								
K plasmático (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5								
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6										
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20								
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1								
Suma de puntos																	
Total APS																	
15- GSC																	
Enfermedad crónica	Edad		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Puntos APS (A)</th> <th>Puntos GCS (B)</th> <th>Puntos edad (C)</th> <th>Puntos enf. previa (D)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)				
Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enf. previa (D)														
Preoperatorio programado	2	≤ 44	0														
Preoperatorio urgente o médico	5	45-54	2														
		55-64	3														
		65-74	5														
		≥75	6														
				<table border="1"> <tr> <td>Total de puntos APACHE II A+B+C+D =</td> <td>_____</td> </tr> </table>						Total de puntos APACHE II A+B+C+D =	_____						
Total de puntos APACHE II A+B+C+D =	_____																

Nota \*: la puntuación de creatinina se deberá multiplicar por 2 en el caso de fallo renal agudo

## 2. SOFA

El SOFA es el acrónimo en inglés de Sequential Organ Failure Assessment score <sup>194-198</sup>. Es utilizado para seguir el estado del paciente durante su estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos. La puntuación SOFA se diseñó inicialmente para evaluar secuencialmente la gravedad de la disfunción orgánica en pacientes que estaban críticamente enfermos por sepsis.

Es uno de entre varios sistemas de puntaje utilizados habitualmente en unidades de cuidados intensivos y brinda datos dinámicos sobre el estado del paciente a diferencia

de otros como APACHE II, que solo brinda datos estáticos al momento de admisión del paciente.

Dado que la disfunción de múltiples órganos es común en pacientes en estado crítico, desde entonces se ha utilizado para predecir la mortalidad en aquellos con insuficiencia orgánica por otras causas, incluidos aquellos con insuficiencia hepática aguda por sobredosis de paracetamol, insuficiencia hepática crónica y cáncer, como así como en pacientes que se han sometido a cirugía cardíaca o trasplante de células madre hematopoyéticas<sup>199-205</sup>.

SOFA utiliza mediciones simples de la función de los órganos principales para calcular una puntuación de gravedad. Los puntajes se calculan 24 horas después de la admisión a la UCI y cada 48 horas a partir de entonces (por lo tanto, el término evaluación de insuficiencia orgánica "secuencial"). Las puntuaciones medias y más altas son las más predictivas de mortalidad. Además, las puntuaciones que aumentan alrededor del 30 % se asocian con una mortalidad de al menos el 50 %<sup>206</sup>.

La puntuación de gravedad SOFA se basa en las siguientes mediciones de la función de los órganos:

- Sistema respiratorio: la relación entre la tensión de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado (Pa/Fi).
- Sistema cardiovascular: la cantidad de medicación vasoactiva necesaria para prevenir la hipotensión.
- Sistema hepático: el nivel de bilirrubina.
- Sistema de coagulación – La concentración de plaquetas.
- Sistema neurológico: puntuación de coma de Glasgow.
- Sistema renal: la creatinina sérica o la producción de orina.

La puntuación SOFA ha sido respaldada por la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) como una herramienta para facilitar la identificación de pacientes en riesgo de morir por sepsis<sup>207-209</sup>.

Es importante destacar que, a pesar del respaldo de SCCM/ESICM a la puntuación SOFA, muchos expertos advierten a los médicos sobre el uso de SOFA. La puntuación SOFA no diagnostica sepsis, identifica a aquellos cuya disfunción orgánica se debe realmente a una infección ni determina las estrategias de tratamiento individuales o el resultado individual. Más bien, la puntuación SOFA ayuda a identificar a los pacientes, como grupo, que potencialmente tienen un alto riesgo de muerte por infección.

Los parámetros a calcular serían los siguientes expuestos en la tabla.

<b>Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)</b>					
<b>Criterio</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>
<b>Respiración</b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) o SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
<b>Coagulación</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b> Bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
<b>Cardiovascular</b> Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
<b>Sistema Nervioso Central</b> Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
<b>Renal</b> Creatinina (mg/dL) o Flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200
PaO <sub>2</sub> : presión arterial de oxígeno; FIO <sub>2</sub> : fracción de oxígeno inspirado; SaO <sub>2</sub> , Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; a). PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ; b). Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.					

## BIBLIOGRAFÍA

1. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Proc Natl Acad Sci U S A. 1967; 57(4):933.
2. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Fields Virology, 6th ed, Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, et al (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia 2013. Vol 2, p.825.
3. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease.  
Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY Clin Microbiol Rev. 2015; 28(2):465.
4. State Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases and Research Centre of Infection and Immunology, The University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, China Carol Yu Centre for Infection, Department of Microbiology, The University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, China. PMID 25810418
5. A new virus isolated from the human respiratory tract. Hamre D, Procknow JJ Proc Soc Exp Biol Med. 1966; 121(1):190.
6. Antigenic relationships amongst coronaviruses. Bradburne AF Arch Gesamte Virusforsch. 1970; 31(3):352.
7. Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers. Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DA Br Med J 1967; 3 (5568):767.
8. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available at: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
9. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020; 56(2):106024. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106024.

10. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(5):529-39. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
11. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020 Nov; 85:104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798769; PMCID: PMC7425554.
12. McIntosh K, Peiris JSM. Coronaviruses. In: *Clinical Virology*, 3rd ed, Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (Eds), ASM Press, Washington, DC 2009. p.1155.
13. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Antón IM, Torres JM, Sola I, Golvano J, Sánchez JM, Pintado B *Adv Exp Med Biol.* 1995; 380:197.
14. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B *Adv Exp Med Biol.* 2006;581:163
15. Genetic evidence for a structural interaction between the carboxy termini of the membrane and nucleocapsid proteins of mouse hepatitis virus. Kuo L, Masters PS *J Virol.* 2002; 76(10):4987.
16. Pathogenesis of coronavirus-induced infections. Review of pathological and immunological aspects. Perlman S *Adv Exp Med Biol.* 1998; 440:503.
17. Sequence of mouse hepatitis virus A59 mRNA 2: indications for RNA recombination between coronaviruses and influenza C virus. Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AF, Horzinek MC, Spaan WJ *Virology.* 1988; 166(2):415.
18. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, Tsao SW, Nicholls JM, Altmeyer R, Peiris JS, Bruzzone R, Nal B *J Virol.* 2008;82(22):11318. Epub 2008 Aug 27.
19. Global patterns in coronavirus diversity. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, Hicks AL, Joly DO, Wolfe ND, Daszak P, Karesh W, Lipkin WI, Morse SS, PREDICT Consortium, Mazet JAK, Goldstein T *Virus Evol.* 2017; 3(1):vex012. Epub 2017 Jun 12.

20. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, Cardellichio CB, Shapiro LH, Look AT, Holmes KV *Nature*. 1992; 357(6377):420.
21. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(22):7988. Epub 2005 May 16.
22. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. Vlasak R, Luytjes W, Spaan W, Palese P *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85(12):4526.
23. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA *N Engl J Med*. 2012; 367(19):1814. Epub 2012 Oct 17.
24. Severe respiratory illness associated with a novel coronavirus--Saudi Arabia and Qatar, 2012. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61(40):820.
25. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2009). Carstens EB *Arch Virol*. 2010; 155(1):133.
26. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. Vijgen L, Keyaerts E, Moës E, Thoelen I, Wollants E, Lemey P, Vandamme AM, Van Ranst M *J Virol*. 2005; 79(3):1595.
27. A new virus isolated from the human respiratory tract. Hamre D, Procknow JJ *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966; 121(1):190.
28. Antigenic relationships amongst coronaviruses. Bradburne AF *Arch Gesamte Virusforsch*. 1970; 31(3):352.
29. Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers. Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DA *Br Med J*. 1967; 3(5568):767.
30. Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants. McIntosh K, Chao RK, Krause HE, Wasil R, Mocega HE, Mufson MA *J Infect Dis*. 1974; 130(5):502.

31. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children. McIntosh K, Kapikian AZ, Turner HC, Hartley JW, Parrott RH, Chanock RM *Am J Epidemiol.* 1970; 91(6):585.
32. Medical reviews. Coronaviruses. Monto AS *Yale J Biol Med.* 1974; 47(4):234.
33. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS *J Infect Dis.* 2005; 191(4):492.
34. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, Simon JH, Osterhaus AD *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(16):6212. Epub 2004 Apr 8.
35. Identification of a new human coronavirus. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, Wertheim-van Dillen PM, Kaandorp J, Spaargaren J, Berkhout B *Nat Med.* 2004; 10(4):368.
36. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, Wong BH, Poon RW, Cai JJ, Luk WK, Poon LL, Wong SS, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY *J Virol.* 2005; 79(2):884.
37. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front Immunol.* 2020; 11:552909. doi: 10.3389/fimmu.2020.552909.
38. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 Oct 13. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32150360.
39. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022 Mar 11; 375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108.
40. Manta, Bruno, Sarkisian, Armen G., García-Fontana, Barbara, & Pereira-Prado, Vanesa. (2022). Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. *Odontoestomatología*, 24(39), e312. Epub 01 de junio de 2022. <https://doi.org/10.22592/ode2022n39e312>
41. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman



AS, Lauer SA, Baysson H, De Ridder D, Petrovic D, Schrempft S, Marcus K, Yerly S, Arm Vernez I, Keiser O, Hurst S, Posfay-Barbe KM, Trono D, Pittet D, Gétaz L, Chappuis F, Eckerle I, Vuilleumier N, Meyer B, Flahault A, Kaiser L, Guessous I *Lancet*. 2020; 396(10247):313. Epub 2020 Jun 11.

42. Centers for Disease Control and Prevention. Commercial Laboratory Seroprevalence Survey Data. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html> (Accessed on July 06, 2020).

43. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, Fry AM, Cannon DL, Chiang CF, Gibbons A, Krapivunaya I, Morales-Betoulle M, Roguski K, Rasheed MAU, Freeman B, Lester S, Mills L, Carroll DS, Owen SM, Johnson JA, Semenova V, Blackmore C, Blog D, Chai SJ, Dunn A, Hand J, Jain S, Lindquist S, Lynfield R, Pritchard S, Sokol T, Sosa L, Turabelidze G, Watkins SM, Wiesman J, Williams RW, Yendell S, Schiffer J, Thornburg NJ. *JAMA Intern Med*. 2020;

44. Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies - United States, September 2021-February 2022. Clarke KEN, Jones JM, Deng Y, Nycz E, Lee A, Iachan R, Gundlapalli AV, Hall AJ, MacNeil A *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(17):606. Epub 2022 Apr 29.

45. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. COVID-19 Cumulative Infection Collaborators *Lancet*. 2022; 399(10344):2351. Epub 2022 Apr 8.

46. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE *Ann Intern Med*. 2021; 174(1):69. Epub 2020 Sep 17.

47. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Morawska L, Milton DK *Clin Infect Dis*. 2020; 71(9):2311.

48. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: Implications for infection prevention precautions. <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (Accessed on July 10, 2020).

49. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. Klompas M, Baker MA, Rhee C *JAMA*. 2020.

50. Re: It Is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. Chagla Z, Hota S, Khan S, Mertz D, International Hospital and Community Epidemiology Group Clin Infect Dis. 2021; 73(11):e3981.
51. Airborne or Droplet Precautions for Health Workers Treating Coronavirus Disease 2019? Bahl P, Doolan C, de Silva C, Chughtai AA, Bourouiba L, MacIntyre CR J Infect Dis. 2022; 225(9):1561.
52. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. Bourouiba L JAMA. 2020; 323(18):1837.
53. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P Proc Natl Acad Sci U S A. 2020; 117(22):11875. Epub 2020 May 13.
54. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med 2020; 382:1177.
55. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2020; 20:565.
56. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020; 581:465.
57. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med 2020; 26:672.
58. COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. Nat Med 2020; 26:861.
59. Jones TC, Biele G, Mühlemann B, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. Science 2021; 373.
60. Ge Y, Martinez L, Sun S, et al. COVID-19 Transmission Dynamics Among Close Contacts of Index Patients With COVID-19: A Population-Based Cohort Study in Zhejiang Province, China. JAMA Intern Med 2021; 181:1343.
61. Ke R, Martinez PP, Smith RL, et al. Daily longitudinal sampling of SARS-CoV-2 infection reveals substantial heterogeneity in infectiousness. Nat Microbiol 2022; 7:640.

62. Killingley B, Mann AJ, Kalinova M, et al. Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. *Nat Med* 2022; 28:1031.
63. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1443.
64. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:656.
65. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.
66. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:799.
67. Van Vinh Chau N, Lam VT, Dung NT, et al. The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2679.
68. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: A Preliminary Study From 56 COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2249.
69. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 42:659.
70. Cevik M, Tate M, Lloyd O, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2021; 2:e13.
71. Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:606.
72. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, et al. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings - Chicago, Illinois, February-March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:446.

73. Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet* 2020; 395:1039.
74. Mahale P, Rothfuss C, Bly S, et al. Multiple COVID-19 Outbreaks Linked to a Wedding Reception in Rural Maine - August 7-September 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1686.
75. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy. *Clin Infect Dis* 2021; 73:S170.
76. Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nat Med* 2020; 26:1714.
77. Chang S, Pierson E, Koh PW, et al. Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. *Nature* 2021; 589:82.
78. Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford GW, Razani N. Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review. *J Infect Dis* 2021; 223:550.
79. Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:841.
80. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382:970.
81. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020; 221:1757.
82. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323:1406.
83. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63:706.
84. Qian G, Yang N, Ma AHY, et al. COVID-19 Transmission Within a Family Cluster by Presymptomatic Carriers in China. *Clin Infect Dis* 2020; 71:861.

85. Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:920.
86. Wang Y, He Y, Tong J, et al. Characterization of an Asymptomatic Cohort of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infected Individuals Outside of Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2132.
87. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020; 382:2081.
88. Lee S, Kim T, Lee E, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1447.
89. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:411.
90. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020; 17:e1003346.
91. Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Americans Aboard the Diamond Princess Cruise Ship. *Clin Infect Dis* 2021; 72:e448.
92. Luo L, Liu D, Liao X, et al. Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 173:879.
93. Xu D, Zhou F, Sun W, et al. Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021; 73:68.
94. AABB. AABB's Coronavirus Resources. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/AABB-Coronavirus-Resources.aspx> (Accessed on April 21, 2020).
95. Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, et al. Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *J Infect Dis* 2020; 222:1265.
96. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, et al. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis* 2020.

97. Rodda LB, Netland J, Shehata L, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell* 2021; 184:169.
98. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371.
99. Holmer HK, Mackey K, Fiordalisi CV, Helfand M. Major Update 2: Antibody Response and Risk for Reinfection After SARS-CoV-2 Infection-Final Update of a Living, Rapid Review. *Ann Intern Med* 2023; 176:85.
100. Letizia AG, Ge Y, Vangeti S, et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9:712.
101. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020; 395:1845.
102. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020; 181:1489.
103. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* 2021; 397:1204.
104. Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates Among Patients Who Previously Tested Positive for Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021; 73:1882.
105. Helfand M, Fiordalisi C, Wiedrick J, et al. Risk for Reinfection After SARS-CoV-2: A Living, Rapid Review for American College of Physicians Practice Points on the Role of the Antibody Response in Conferring Immunity Following SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med* 2022; 175:547.
106. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*. 2020 Dec; 179:85-100. doi: 10.1016/j.biochi.2020.09.018. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32971147; PMCID: PMC7505773.
107. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for

the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5 (5):518-36. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002.

108. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Acute kidney injury in patients with COVID-19: Epidemiology, pathogenesis and treatment. *Adv Clin Exp Med.* 2022 Mar; 31(3):317-326. doi: 10.17219/acem/143542. PMID: 35077034.

109. - Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97(5):829-38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.

110. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.

111. Kellum JA. Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future. *Crit Care Clin.* 2015 Oct; 31(4):621-32. doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.001.

112. D'Ardes D, Boccatonda A, Cocco G, Fabiani S, Rossi I, Bucci M, Guagnano MT, Schiavone C, Cipollone F. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship. *World J Gastroenterol.* 2022 Mar 21; 28(11):1102-1112. doi: 10.3748/wjg.v28.i11.1102. PMID: 35431501; PMCID: PMC8985482.

113. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev* 2021; 26:1.

114. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:957.

115. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, et al. Considerations for Heart Failure Care During the COVID-19 Pandemic. *JACC Heart Fail* 2020; 8:681.

116. Saha SA, Russo AM, Chung MK, Deering TF, Lakkireddy D, Gopinathannair R. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias: a Contemporary Review. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2022; 24(6):87-107. doi: 10.1007/s11936-022-00964-3. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35462637; PMCID: PMC9016383.

117. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2021; 42:206.

118. Zeng JH, Liu Y, Yuan J, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: Case report and insights. Preprints 2020; 2020030180.
119. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation* 2020; 141:1930.
120. Irabien-Ortiz Á, Carreras-Mora J, Sionis A, et al. Fulminant myocarditis due to COVID-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020; 73:503.
121. Salamanca J, Díez-Villanueva P, Martínez P, et al. COVID-19 "Fulminant Myocarditis" Successfully Treated With Temporary Mechanical Circulatory Support. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13:2457.
122. Bernal-Torres W, Herrera-Escandón Á, Hurtado-Rivera M, Plata-Mosquera CA. COVID-19 fulminant myocarditis: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2020; 4:1.
123. Richard I, Robinson B, Dawson A, et al. An Atypical Presentation of Fulminant Myocarditis Secondary to COVID-19 Infection. *Cureus* 2020; 12:e9179.
124. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:389.
125. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation* 2020; 142:1609.
126. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020; 41:3038.
127. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost* 2020; 18:2118.
128. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159:81.
129. Silva FAFD, Brito BB, Santos MLC, et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020; 53:e20200714.
130. Kaafarani HMA, El Moheb M, Hwabejire JO, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Surg* 2020; 272:e61.
131. Sun JK, Liu Y, Zou L, et al. Acute gastrointestinal injury in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China. *World J Gastroenterol* 2020; 26:6087.



132. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7:2221.
133. Misra S, Kolappa K, Prasad M, et al. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology* 2021; 97:e2269.
134. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183:71.
135. de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:667.
136. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:486.
137. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21:627.
138. Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. *JAAD Int* 2021; 2:119.
139. Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C, et al. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84:1356.
140. Recalcati S, Gianotti R, Fantini F. COVID-19: The experience from Italy. *Clin Dermatol* 2021; 39:12.
141. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:e57.
142. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, Boscolo-Rizzo P *JAMA*. 2020; 323(20):2089.
143. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2020; 323:2089.
144. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, et al. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; 173:672.

145. Aghamirza Moghim Aliabadi H, Eivazzadeh-Keihan R, Beig Parikhani A, Fattahi Mehraban S, Maleki A, Fereshteh S, Bazaz M, Zolriasatein A, Bozorgnia B, Rahmati S, Saberi F, Yousefi Najafabadi Z, Damough S, Mohseni S, Salehzadeh H, Khakyzadeh V, Madanchi H, Kardar GA, Zarrintaj P, Saeb MR, Mozafari M. COVID-19: A systematic review and update on prevention, diagnosis, and treatment. *MedComm* (2020). 2022 Feb 17; 3(1):e115. doi: 10.1002/mco2.115. PMID: 35281790; PMCID: PMC8906461.
146. ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA. Sepsis biomarkers: A review Title in Spanish: Biomarcadores empleados en sepsis: Un review Ana Hernando Holgado 1 , Luis García de Gadiana2 , Ana Fernández-Carballido1, \*, M. Dolores Albaladejo Otón2 1 Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. UCM. 2 Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía.
147. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonina. [Actualizado el 8 de agosto de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>
148. Procalcitonina: utilidad y recomendaciones para su medición en el laboratorio Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comité Científico Comisión Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica Documento P. Fase 3. Versión 3 Preparado por: R. Díaz García, E. Ojuo Izcue, P. Guevara Ramírez, E. Guillén Campuzano, J.L. Marín Soria, M. Muñoz Pérez, X. Navarro Segarra, P. Oliver Sáez, N. del Río Barcenilla, G. Valcarcel Piedra, A. Buño Soto, A. Galán Ortega 2011.
149. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, González Del Castillo J, Jensen JU, Kanizsai PL, Kwa ALH, Krueger S, Luyt CE, Oppert M, Plebani M, Shlyapnikov SA, Toccafondi G, Townsend J, Welte T, Saeed K. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Aug 27; 57(9):1308-1318. doi: 10.1515/cclm-2018-1181. PMID: 30721141.
150. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017 Apr;38(2):59-68. PMID: 29332972; PMCID: PMC5759088.
151. Kokorina, A. A., Ponomaryova, T. S., & Goryacheva, I. Y. (2021). Photoluminescence-based immunochemical methods for determination of C-reactive protein and procalcitonin. *Talanta*, 224, 121837. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121837>

152. Giacomelli A, De Falco T, Oreni L, Pedroli A, Ridolfo AL, Calabró E et al. Impact Of Gender On Patients Hospitalized For SARS-COV-2 Infection: A Prospective Observational Study. *J Med Virol*. 2021. Mar 12. doi:10.1002/jmv.26933.
153. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. (2020). 75:1340-9. doi: 10.1111/anae.15201
154. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. (2009) 361:858-67. doi: 10.1056/NEJMoa09 00428
155. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg*. (2001) 71:577-82. doi: 10.1046/j.1445-2197.2001.02220.x
156. Wells P, Anderson D, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluación del dímero D en el diagnóstico de sospecha de trombosis venosa profunda. *N Engl J Med*. (2003) 349:1227-35. doi: 10.1056/NEJMoa023153
157. Costantini E, Sinjari B, Piscopo F, Porreca A, Reale M, Caputi S, et al. Evaluation of salivary cytokines and vitamin D levels in periodontopathic patients. *Int J Mol Sci*. (2020) 21:2669. doi: 10.3390/ijms2108 2669
158. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. (2020) 505:190-1. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004
159. Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Mori G, Magistroni R, Meschiari M, et al. Incidencia, factores de riesgo y resultado de la lesión renal aguda (LRA) en pacientes con COVID-19. *Clin Exp Nephrol*. (2021) 25:1203-14. doi: 10.1007/s10157-021-02092-x
160. Rubin S, Orioux A, Prevel R, Garric A, Bats M, Dabernat S, et al. Caracterización de la lesión renal aguda en pacientes críticos con enfermedad grave por coronavirus 2019. *Clin Kidney J*. (2020) 13:354-61. doi: 10.1093/ckj/sfaa099
161. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. En nombre del grupo de trabajo sobre problemas relacionados con la sepsis de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva. *Intensive Care Med*. (1996)

22:707-10. doi: 10.1007/BF01709751

162. Han J, Gatheral T, Williams C. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2020 May; 20(3):e47. doi: 10.7861/clinmed.Let.20.3.3. PMID: 32414743; PMCID: PMC7354055.

163. Twe CW, Khoo DKY, Law KB, Ahmad Nordin NSB, Sathasivan S, Lim KC, Atikah SK, Syed Badaruddin SNAB, Chidambaram SK. The role of procalcitonin in predicting risk of mechanical ventilation and mortality among moderate to severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2022 Apr 15; 22(1):378. doi: 10.1186/s12879-022-07362-x. PMID: 35428273; PMCID: PMC9011382.

164. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. (2020) 56:106051. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.

165. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun; 127: 104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32344321; PMCID: PMC7194648.

166. van Berkel M, Kox M, Frenzel T, Pickkers P, Schouten J; RCI-COVID-19 study group. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? *Crit Care*. 2020 Oct 6;24(1):600. doi: 10.1186/s13054-020-03291-w. PMID: 33023606; PMCID: PMC7538269.

167. d'Humières C, Patrier J, Lortat-Jacob B, Tran-Dinh A, Chemali L, Maataoui N, et al. Dos observaciones originales sobre infecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 hospitalizados en unidades de cuidados intensivos durante la primera oleada de la epidemia en Francia. *PLoS One*. (2021) 16:e0250728. doi: 10.1371/journal.pone.0250728

168. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines J, Massone R, Furia F, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. (2010) 38:1045-53. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cc4824

169. Lippi G, Plebani M. Anomalías de laboratorio en pacientes con infección por COVID-2019. *Clin Chem Lab Med*. (2020) 58:1131-4. doi: 10.1515/cclm-2020- 0198

170. Kumar A, Karn E, Trivedi K, Kumar P, Chauhan G, Kumari A, Pant P, Munisamy M, Prakash J, Sarkar PG, Prasad K, Prasad A. Procalcitonin as a predictive marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Sep 9; 17(9):e0272840. doi: 10.1371/journal.pone.0272840. PMID: 36084093; PMCID: PMC9462680.
171. Fadl N, Ali E, Salem TZ. COVID-19: Risk Factors Associated with Infectivity and Severity. *Scand J Immunol*. 2021. Mar 12; e13039. doi:10.1111/sji.13039.
172. Naeini MB, Sahebi M, Nikbakht F, Jamshidi Z, Ahmadimanesh M, Hashemi M et al. A meta-meta-analysis: Evaluation of meta-analyses published in the effectiveness of cardiovascular comorbidities on the severity of COVID-19. *Obes Med*. 2021; 22: 100323. doi:10.1016/j.obmed.2021.100323.
173. Kaya F, Konya PŞ, Demirel E, Demirtürk N, Orhan S, Ufuk F. Visual and quantitative assessment of COVID-19 pneumonia on chest CT: The relationship with disease severity and clinical findings. *Curr Med Imaging*. 2021 Feb 15. doi: 10.2174/1573405617666210215142528.
174. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo J, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. (2006) 34:1589–96. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
175. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines J, Massone R, Furia F, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. (2010) 38:1045–53. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cc 4824
176. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. (2017) 43:304–77.
177. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. (2020) 505:190–1. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004
178. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019infection. *Clin Chem Lab Med*. (2020) 58:1131–4. doi: 10.1515/cclm-2020-0198

179. Huang I, Pranata R, Lim M, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a metaanalysis. *Ther Adv Respir Dis.* (2020) 14:1–14. doi: 10.1177/1753466620937175
180. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents.* (2020) 56:106051. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.
181. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia.* (2020). 75:1340–9. doi: 10.1111/anae.15201
182. Han J, Gatheral T, Williams C. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clin Med.* (2020) 20:e47. doi: 10.7861/clinmed.Let.20.3.3
183. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean A. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* (2007) 7:210–7. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70052-X
184. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* (2006) 34:1996–2003. doi: 10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36
185. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* (2013) 13:426–35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
186. d’Humières C, Patrier J, Lortat-Jacob B, Tran-Dinh A, Chemali L, Maataoui N, et al. Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care units during the first wave of the epidemic in France. *PLoS One.* (2021) 16:e0250728. doi: 10.1371/journal.pone.0250728
187. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Störck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr.* (2004) 116:849–853. doi: 10.1007/s00508-004-0279-6
188. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman J. Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg.* (1985) 202:685–93. doi: 10.1097/0000658-198512000-00004

189. Cabré L, Manebo J, Solsona JF, Saura P, Gich I, Blanch L, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of sequential organ failure assessment scores in decision making. *Intensive Care Med.* (2005) 31:9. doi: 10.1007/s00134-005-2640-2
190. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* (2017) 10:CD007498.
191. «NIH Consensus Development Conference on Critical Care Medicine.». *Crit Care Med* 6: 466-469. 1983.
192. Costa JJ, Gomes do Amaral JL, Munechika M, et al. (1999). «Severity and prognosis in intensive care: prospective application of the Apache II Index.». *Rev Paul Med.* 117 (5): 205-214.
193. Knaus WA. (1989). «Prognosis with mechanical ventilation: the influence of disease, age, and chronic health status on survival from an acute illness.». *Am Rev Respir Dis* 140: 8-13.
194. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996 Jul;22(7):707-10. PMID 8844239.
195. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998 Nov;26(11):1793-800. PMID 9824069.
196. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 1999 Jul;25(7):686-96. PMID 10470572.

197. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000 Jul;26(7):915-21. PMID 10990106.
198. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001 Oct 10;286(14):1754-8. PMID 11594901.
199. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26:1793.
200. Ffrench-O'Carroll R, Frohlich S, Murphy N, Conlon N. Predictors of outcome in decompensated liver disease: validation of the SOFA-L score. *Ir Med J* 2015; 108:114.
201. Pan HC, Jenq CC, Tsai MH, et al. Scoring systems for 6-month mortality in critically ill cirrhotic patients: a prospective analysis of chronic liver failure - sequential organ failure assessment score (CLIF-SOFA). *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:1056.
202. Craig DG, Reid TW, Wright EC, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is prognostically superior to the model for end-stage liver disease (MELD) and MELD variants following paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:705.
203. Badreldin AM, Doerr F, Ismail MM, et al. Comparison between Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) and Cardiac Surgery Score (CASUS) for mortality prediction after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60:35.
204. Namendys-Silva SA, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Application of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score to patients with cancer admitted to the intensive care unit. *Am J Hosp Palliat Care* 2009; 26:341.
205. Gilli K, Remberger M, Hjelmqvist H, et al. Sequential Organ Failure Assessment predicts the outcome of SCT recipients admitted to intensive care unit. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:682.
206. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:1754.



207. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801.
208. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:762.
209. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:775.



Del siguiente trabajo de investigación se ha derivado hasta la fecha, la siguiente publicación:

1.- Rivera-Fernandez R, Yáñez-Mateos L, Guerrero-Marin M, Pérez-Manrique RM, Rojas-Amezcu M, Pontes-Moreno AJ, Ríos-Toro JJ, Vela-Colmenero R, Ruiz-Garcia MI, Colmenero-Aguilar C, Castillo-Rivera A, Pola-Gallego de Guzmán MD, Aguilar-Alonso E. Evaluation of procalcitonin elevation during ICU stay and its relationship with mortality in ICU patients for COVID-19 with respiratory involvement. A multicenter prospective cohort study.

Front Med (Lausanne). 2022 Dec 15; 9:972659. doi: 10.3389/fmed.2022.972659. PMID: 36590954; PMCID: PMC9797733.





**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

