

Biomarcadores para el pronóstico de gravedad en pacientes con SARS-CoV-2. Revisión Sistemática
Biomarkers for severity prognosis in SARS-CoV-2 patients. Systematic Review

<https://doi.org/10.37135/ee.04.21.13>

Autores:

Marco Orlando Fuel Herrera¹ - <https://orcid.org/0000-0002-4170-2899>

Gabriela Emmily Lozano Ojeda¹ - <https://orcid.org/0009-0008-1907-804X>

Inés Catalina Echeverría Llumipanta¹ - <https://orcid.org/0000-0002-2526-290X>

Afiliación:

¹Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Químicas. Pichincha-Quito.

Autor de correspondencia: Inés Catalina Echeverría Llumipanta. Universidad Central del Ecuador.
Dirección postal: Av. Universitaria, Quito 170129. Email: icecheverria@uce.edu.ec. Teléfono: 0994018378

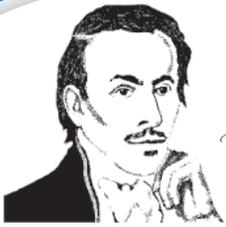
Recibido: 20 de mayo de 2024

Aceptado: 30 de julio de 2024

RESUMEN

El virus del SARS-CoV-2 ha afectado a más de 190 países, causando cerca de 7 millones de muertes. El cuadro clínico presenta desde sintomatología respiratoria leve hasta hospitalización y puede llegar a ser mortal. El objetivo de esta revisión fue sintetizar toda la evidencia científica existente en las bases de datos (PubMed, Web of Science y Scopus) sobre los biomarcadores para el pronóstico de pacientes infectados por SARS-CoV-2, según la estrategia de búsqueda PICO y el modelo PRISMA-ScR para revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se encontraron 1.343 artículos de los cuales 39 cumplían con los criterios de selección. Se encontraron biomarcadores como: proteína C reactiva, interleucina -6, dímero D, proteína amiloide sérica y ferritina que pueden servir como pronóstico de gravedad de la enfermedad y al ser empleados en los servicios de salud, permitirán realizar una estratificación del riesgo más precisa y proporcionar un mejor seguimiento clínico a los pacientes.

Palabras clave: COVID-19; biomarcadores; inflamación; pronóstico; factores de riesgo;



ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus has affected more than 190 countries, causing nearly 7 million deaths. The clinical picture ranges from mild respiratory symptoms to hospitalization and can be fatal. This systematic review aimed to synthesize all the existing scientific evidence in the databases (PubMed, Web of Science, and Scopus) on biomarkers for the prognosis of patients infected by SARS-CoV-2, according to the PICO search strategy and the PRISMA-ScR model for systematic reviews and meta-analyses. A total of 1,343 articles were found, of which 39 met the selection criteria. Biomarkers such as C-reactive protein, interleukin-6, D-dimer, serum amyloid protein, and ferritin were found, which can serve as prognostics of disease severity and, when used in health services, will allow more accurate risk stratification and provide better clinical follow-up of patients.

Keywords: COVID-19; biomarkers; inflammation; prognosis; risk factors;

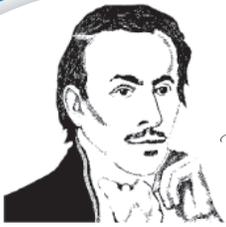
INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es un virus de RNA monocatenario de sentido positivo, perteneciente a la familia coronaviridae, que surgió en Wuhan-China y se extendió por todo el mundo, causando del síndrome respiratorio agudo severo, fue calificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una pandemia el 11 de marzo del 2020, la cual ha causado cerca de 7 millones de muertes y continúa afectando a la población mundial.⁽¹⁾

La entrada del virus al cuerpo humano se debe a la unión de la glucoproteína S (Spike) del virus con su diana la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), expresada en las células epiteliales alveolares, riñones, sistema cardiovascular, tubo digestivo, sistema nervioso central, hígado, placenta y testículos.⁽²⁾

El diagnóstico del SARS-CoV-2 resulta en algunos casos complejo, debido a la variedad de síntomas y signos que presentan los pacientes, se basa en la amplificación de los ácidos nucleicos del virus por medio de la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-qPCR) a partir de muestras del tracto respiratorio superior e inferior como: esputo, aspirado traqueal, lavado bronquial o hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo, obteniéndose los resultados a las 12 y 48 horas. Otra metodología válida es la detección de antígenos de la cápside del virus por inmunocromatografía de fluorescencia a partir de muestras de hisopados nasofaríngeos, obteniéndose los resultados a los 10 minutos. Finalmente, se tienen las pruebas rápidas que determinan la presencia de anticuerpos de tipo IgM e IgG que produce el huésped a partir de los 6 días de iniciada la sintomatología hasta los 15 días post-infección, obteniendo los resultados en 15 minutos.⁽³⁾

La infección por el virus del SARS-CoV-2 puede cursar un cuadro clínico con sintomatología leve o asintomática en el 75-85 % de los pacientes menores de 65 años, sin comorbilidades previas. Sin



embargo, se puede agravar en esos pacientes si presentan comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial o enfermedades cardiovasculares, desarrollando una condición crítica como, septicemia (59 %), neumonía (68 %), lesión cardíaca aguda (17 %), insuficiencia respiratoria (54 %), lesión renal aguda (17 %), shock séptico (20 %), falla multiorgánica (60 %), coagulopatías CID (19 %) y Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) (31 %). La tasa de mortalidad es variable oscilando entre el 5-10 %. En los pacientes con patología grave se puede desarrollar: disnea a los 6 días de iniciado los síntomas, hospitalización a los 8 días, necesidad de intubación traqueal a los 10 días; del 10-20 % de estos pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI), el 3-10 % requiere intubación y del 5-7 % mueren.⁽³⁾

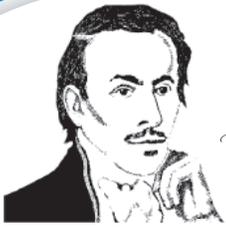
El diagnóstico de gravedad de los pacientes con infección por el virus del SARS-CoV-2, sigue constituyendo un desafío para el personal médico debido a la amplia variedad de signos y síntomas que presentan los pacientes y porque se requiere de la evaluación de los resultados de varias pruebas de laboratorio junto con resultados de imagen como: pruebas bioquímicas, radiografías, tomografías; a esto se suma la necesidad de obtener y validar nuevos biomarcadores que permitan valorar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, se requieren hospitales especializados y laboratorios con personal capacitado y los insumos necesarios, lo que limita la capacidad de diagnosticar la gravedad en las personas afectadas por el COVID-19.⁽⁴⁾

En los servicios de salud del Ecuador, existe una carencia de biomarcadores predictivos de la gravedad de la infección producida por el COVID-19, principalmente debido a la falta de recursos destinados para su investigación y la insuficiencia de equipamiento necesario para su determinación. Además, los servicios de primer nivel no están adecuadamente preparados para atender a todos los pacientes con COVID-19. El análisis y validación molecular de estos biomarcadores se realiza en hospitales privados y laboratorios especializados, lo que genera demora en la entrega de resultados y costos elevados. Esta situación provoca retrasos en la intervención por parte del personal sanitario, colapsos en el sistema de salud, empeoramiento del estado de salud de los pacientes, recuperación lenta y un aumento en las tasas de morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión fue explorar y sintetizar toda la evidencia disponible sobre el uso de biomarcadores como: la proteína C reactiva, IL-6, dímero D, proteína amiloide sérica A y ferritina para el pronóstico de pacientes graves con COVID-19, con el fin de que puedan ser aplicados en los distintos servicios de salud del país. Esta investigación buscó contribuir a la mejora del pronóstico, brindar un tratamiento oportuno y evitar, tanto el ingreso a la UCI como lo consiguiente muerte del paciente.

MÉTODO

Esta revisión se llevó a cabo siguiendo los lineamientos para revisiones sistemáticas y metaanálisis del modelo PRISMA-ScR, teniendo en cuenta los siguientes criterios de elegibilidad.

- Artículos de investigación comprendidos entre 2013 y 2023.



- Artículos de investigaciones, ensayos clínicos y/o estudios experimentales con datos demográficos y clínicos de manifestaciones clínicas al ingreso, en la hospitalización y al egreso de paciente con COVID-19.
- Investigaciones que incluyan el empleo de biomarcadores como pronósticos de gravedad en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2.

Se descartaron aquellas investigaciones que incluían el empleo de biomarcadores de pronóstico de gravedad en enfermedades distintas a la causada por infección por COVID-19, así como estudios básicos, aplicados en modelos animales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Fuentes de información

La búsqueda de información se llevó a cabo en tres bases de datos (PubMed, Scopus y Web of Science) desde el 01 de enero del 2013 hasta el 31 de diciembre del 2023. Hubo restricción en el idioma seleccionándose artículos en inglés, español y portugués. No hubo restricción en cuanto al estado de las publicaciones.

Búsqueda

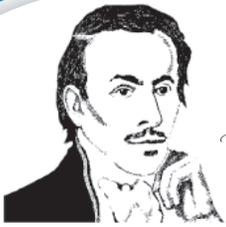
La estrategia de búsqueda se llevó a cabo según la estrategia PICO, con términos clave, sinónimos u operadores estratégicos (“AND” y “OR”), las palabras clave incluyeron términos en español como: “COVID-19”; “SARS-CoV-2”; “biomarcadores”; “gravedad”; “pronóstico”; “severidad” y en inglés: “COVID-19”; “SARS-CoV-2”; “biomarkers”; “prognosis”; “severity”.

Selección de estudios

Se realizó la búsqueda de la literatura, se revisaron los resúmenes de los estudios y se seleccionaron los más apropiados para su posterior examen del texto completo, según los criterios de inclusión y exclusión.

Extracción de los datos

Tras el proceso de selección de los estudios, los mismos autores revisaron y extrajeron de forma independiente los datos seleccionados. Según la prueba estadística Kappa de Cohen superó el 0,8 y hubo una buena concordancia entre los investigadores. Cualquier discrepancia se resolvió en consenso, cuando se necesitó información adicional se contactó con el autor de correspondencia por correo electrónico. La calidad de los artículos se determinó utilizando un cuestionario STROBE, la primera parte incluye preguntas filtro para determinar si los estudios cumplen con las preguntas PICO y la segunda parte determina la calidad del estudio, incluyendo los materiales y métodos, resultados y



conclusiones. Los datos extraídos se resumen en tablas que se han clasificado según el tipo de biomarcador empleado en el pronóstico de la enfermedad. En la Figura 1, se presenta el esquema general de la búsqueda bibliográfica.

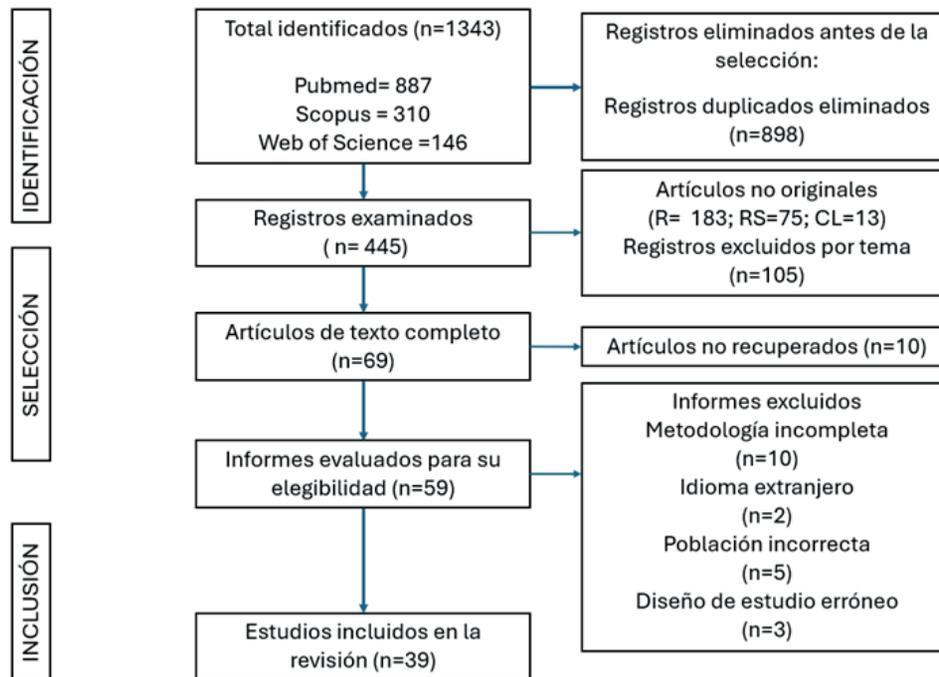


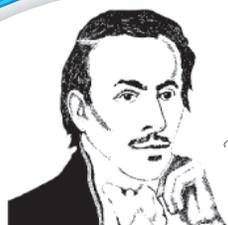
Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios elegibles incluidos en esta revisión sistemática.

RESULTADOS

Se recuperaron 1.343 artículos mediante la búsqueda sistemática inicial en las diferentes bases de datos electrónicas, de los cuales 887 (66,05 %) fueron en la base de datos PUBMED, 310 (23,08 %) de la base SCOPUS y 146 (10,87 %) de la base Web of Science; tras aplicar los criterios de exclusión e inclusión (Fig. 1), finalmente se seleccionaron 39 artículos, los cuales se representaron en tablas de acuerdo con cada uno de los biomarcadores y su pronóstico en los pacientes con COVID-19.

El método más empleado para la obtención de los datos de las investigaciones fue la revisión de los resultados de laboratorio clínico y pruebas de imagen de las historias clínicas de los distintos hospitales y servicios de salud. El diseño de las intervenciones fue transversal, excepto el estudio de Nikkhoo⁽⁵⁾ que fue prospectivo longitudinal, en el cual se siguió la evolución de los pacientes con COVID-19 durante cuatros meses de septiembre a diciembre del 2021.

La investigación con mayor número de pacientes tuvo un n= 3.545 (Datos obtenidos Hospitales del Sistema de Slud Montefiore) y la de menor número tuvo una n=19, todas las investigaciones incluyeron dentro de la población, ambos sexos.



De los 39 estudios seleccionados 28 (71,80 %) de las intervenciones tuvieron lugar en Asia, 6 (15,40 %) en Europa y 5 (12,80 %) en América. El país con más intervenciones fue China con 17 (43,6 %), seguido de la India 4 (10,30 %) y de Brasil, Egipto e Italia con 2 intervenciones (5,1 %).

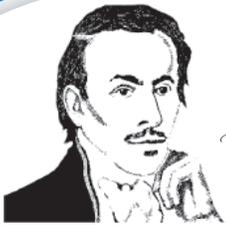
Biomarcadores para SARS-CoV-2

Interleucina-6 (IL-6)

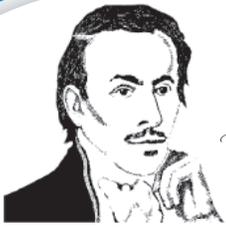
Es una citocina producida por varios tipos de células que regula las células del sistema inmunitario, tiene un efecto proinflamatorio con múltiples respuestas biológicas que incluyen la producción de anticuerpos por los linfocitos B, aumenta la temperatura corporal al actuar sobre distintas áreas del cerebro, esta se ha sugerido como un biomarcador valioso de infecciones bacterianas y víricas. Su medición en pacientes internados en las UCI juega un papel importante para evaluar la gravedad de la sepsis y predecir el avance y gravedad de los pacientes. En cuanto a los pacientes con COVID-19 se ha encontrado que se encuentra elevado junto a otras citocinas como IL-10 y TNF-alfa (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios de la correlación entre IL-6 y el COVID-19

Autores, País	Tipo de Estudio	Período	Lugar	Pacientes	Resultados
Nikkhoo ⁽⁵⁾ Irán	Estudio de cohorte prospectivo longitudinal	septiembre-diciembre 2021	Hospital de Tohid	208 (\geq 15 años)	Los valores elevados de IL-6 se asocian significativamente con la gravedad de COVID-19 y estancia hospitalaria.
Talwar ⁽⁶⁾ India	Estudio transversal	enero-mayo 2021	Hospital Rural Achrya Vinoba Bhave, Sawangi, Waldrha	200 (43-62 años)	Valores elevados de IL-6 de 965,47 pg/mL se relacionaron con la gravedad reportada por las pruebas de imagen.



Guirao ⁽⁷⁾ España	Estudio retrospectivo	abril-abril 2020	Hospital General Universitario Ciudad Real	50 (>18 años)	Los niveles séricos de IL-6 con un valor de corte de 35 pg/mL podrían diferenciar entre pacientes leves y graves.
Broman ⁽⁸⁾ Finlandia	Estudio transversal	enero-mayo 2020	Hospital Universitario de Turku	29 (> 15 años)	Los valores de IL-6 se elevaron a una concentración mayor 240 pg/mL en pacientes más graves que se encontraban hospitalizados.
Luporini ⁽⁹⁾ Brasil	Estudio transversal	julio-octubre 2020	Hospital Universitario de la Universidad Federal de São Carlos	142 (22-99 años)	Valores por encima de 51,6 pg/mL mostraron una correlación significativa en los pacientes mayores de 65 años con la gravedad y presencia de comorbilidades.
Herold ⁽¹⁰⁾ Alemania	Estudio de cohorte retrospectivo	febrero - abril 2020	Hospital Universitario Ludwig Maximilian-Munich	89 (19-81 años)	Valores por encima de 210 pg/mL mostraron un riesgo de insuficiencia respiratoria en el 100 % de los pacientes.



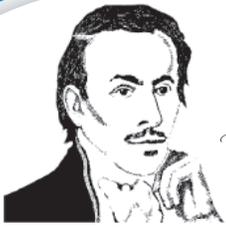
Zhu ⁽¹¹⁾ China	Estudio transversal	enero-febrero 2020	Hospital Hwa Mei	127 (22-65 años)	Valores elevados de citocina IL-6 encima de 54,37 pg/mL, PCR e hipertensión arterial eran factores de riesgo para evaluar la gravedad del COVID-19.
Liu ⁽¹²⁾ China	Estudio de cohorte retrospectivo	enero-marzo del 2020	Hospital General del Comando del Teatro Central del Ejército Popular de Liberación	140 (23-96 años)	Valores encima de 32,1 pg/mL presentan una correlación significativa con la gravedad de la enfermedad.

Proteína C Reactiva (PCR)

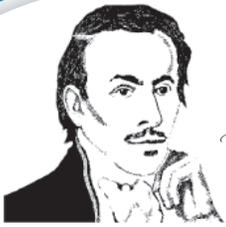
Es una proteína de fase aguda liberada por el hígado en respuesta a una reacción inflamatoria, daño tisular, infección bacteriana o viral, se une a la fosfocolina en la superficie de las células muertas y algunas bacterias donde actúa como opsonina, activando el complemento por vía clásica, su concentración en sangre venosa es inferior a 10 mg/L; sin embargo, ante estados inflamatorios o infecciones aumenta a las 6 a 8 horas, hasta alcanzar su concentración máxima a las 48 horas y disminuye cuando terminan estos estados inflamatorios y existe una mejoría del paciente. En cuanto a la concentración de la PCR y el COVID-19 se ha encontrado estudios en los cuales su concentración aumenta de dos a cinco veces su concentración normal y en pacientes con gravedad, su elevación puede ser hasta de un 86 % (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios de la correlación entre la PCR y el COVID-19

Autores, País	Tipo de Estudio	Período	Lugar	Pacientes	Resultados
Li ⁽¹³⁾ China	Estudio retrospectivo	Marzo-abril 2020	Hospitales del Sistema de Slud Montefiore	3.545 (>18 años)	La tasa de mortalidad aumentó con cada incremento de 10 mg/L en el valor de la PCR.



Paranga ⁽¹⁴⁾ Rumania	Estudio retrospectivo	Octubre 2021- mayo 2022	Hospital Clínico de Enfermedades Infecciosas St- Parascheva	153 (>18 años)	Los valores de PCR permiten discriminar entre las formas graves (>62,25 mg/L) y no graves (<12,5 mg/L) de la enfermedad.
Zhang ⁽¹⁵⁾ China	Estudio retrospectivo	Enero- febrero 2020	Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong, Hospital Liyuan del Colegio Médico Tongji	19 (38-91 años)	Conforme aumentan los valores de PCR, se presentan mayor gravedad, pacientes con un valor mayor 1.665,15 mg/L fallecieron.
L. Wang ⁽¹⁶⁾ China	Estudio retrospectivo	Enero- febrero 2020	Hospital Popular de la prefectura autónoma de Qiandongman Miao y Dong	27 (20-65 años)	Los valores de PCR se correlacionaron con la gravedad del paciente valores superiores a 54,15 mg/L mostraron lesiones pulmonares y compromiso multiorgánico.
El-Khattab ⁽¹⁷⁾ India	Estudio retrospectivo	Mayo- octubre 2020	Hospital Especializado Universitario Ain Shams	100 (18- 81 años)	El grupo de paciente fallecidos presentó un valor de PCR >129



G. Wang ⁽¹⁸⁾ China	Estudio de serie de casos	Enero-febrero del 2020	Centro de Tratamiento de Salud Pública de Changsha	209 (> 18 años)	Pacientes con niveles mayores a 26,9 mg/L mostraron un mayor riesgo de convertirse en casos graves en comparación con los pacientes que presentaban niveles bajos.
Luo ⁽¹⁹⁾ China	Estudio transversal	Enero-febrero 2020	Hospital de Renmin de la Universidad de Wuhan	298 (40-69 años)	Las concentraciones de PCR constituyen un buen discriminador de la gravedad de la enfermedad, los pacientes presentaron valores de 25,5 mg/L, mientras los que fallecieron mostraron valores mayores a 100 mg/L.

Ferritina

Es una proteína que desempeña un papel fundamental en el metabolismo del hierro, con capacidad inherente de almacenar y liberar esta sustancia cuando el cuerpo lo necesita. El nivel sérico de ferritina corporal se puede utilizar como marcador de enfermedades inflamatorias, progresión de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, indicador de anemia, así como procesos infecciosos. Estudios señalan que a mayor concentración sérica de ferritina se tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones por COVID-19 como sepsis, shock séptico e infiltración pulmonar grave (Tabla 3).

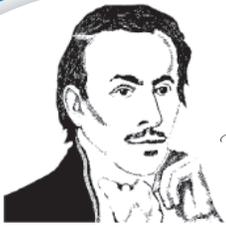
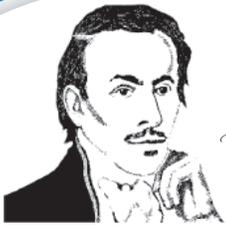
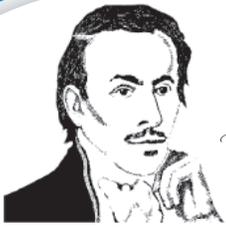


Tabla 3. Estudios de la correlación entre la ferritina y el COVID-19

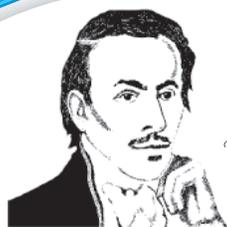
Autores, País	Tipo de Estudio	Período	Lugar	Pacientes	Resultados
Zhou ⁽²⁰⁾ China	Estudio retrospectivo	Febrero-marzo 2020	Hospital afiliado de la Universidad de Soochlow, Changzhou, Jiangsu	50 (20-65 años)	Valores combinados de ferritina mayor 162 µg/L junto con hepcidina mayor 32,7 µg/L predicen de mejor manera la gravedad de la COVID-19.
Kurian ⁽²¹⁾ India	Estudio retrospectivo	Julio-diciembre 2020	Kasturba Medical College	870 (>18 años)	Se evidencia una elevación ligera de los niveles de ferritina (>287 ng/mL) en los pacientes que tuvieron una estancia en la UCI en comparación con los que no estuvieron en la UCI.
Hulkoti ⁽²²⁾ India	Estudio transversal	Mayo 2020-mayo 2021	Hospital Rural Acharya Vinoblha Bhave	200 (>18 años)	La ferritina sérica puede determinar la gravedad de la infección por COVID-19.



Deng ⁽²³⁾ China	Estudio retrospectivo	Enero-marzo 2020	Hospital Tongji	100 (18-65 años)	La ferritina se incrementó tres veces su valor en los fallecidos 1.722,25 µg/L mientras que en los sobrevivientes valores elevados se asociaron con complicaciones y gravedad 501,90 µg/L.
Lino ⁽²⁴⁾ Brasil	Estudio retrospectivo	Mayo-julio 2020	Hospital Universitario Antônio Pedro	97 (20-76 años)	Los pacientes fallecidos tuvieron valores de ferritina superiores a 4.207,7 µg/L, mientras que los pacientes sobrevivientes presentaron valores de 2.703,4 µg/L, este biomarcador presentó una sensibilidad del 65 % y 74 % en el punto de corte 1.873 µg/L como predictor de mortalidad.



Alroomi ⁽²⁵⁾ Kuwait	Estudio transversal	Febrero-septiembre 2020	Hospital Jaber Al-Ahmed y Al Adan	595 (>18 años)	La concentración de ferritina >1.000 ng/mL es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes con COVID-19.
Ahmed ⁽²⁶⁾ Pakistán	Estudio transversal	Marzo-agosto 2020	Hospital Universitario Aga Khan	336 pacientes (>18 años)	La ferritina sérica (>1.096,4 ng/mL) es un predictor prometedor de mortalidad en casos de COVID-19.
Galicia ⁽²⁷⁾ México	Estudio retrospectivo, transversal	Marzo-mayo 2020	Hospital San Ángel Inn Universidad	48 (20-65 años)	Los pacientes fallecidos presentaron un valor superior a 2.507 µg/L mientras que los sobrevivientes presentaron valores de 1.100 µg/L.
AbdelFattah ⁽²⁸⁾ Egipto	Estudio Retrospectivo	Abril-julio 2020	Hospital Universitario Especializado Ain Shams	150 (>18 años)	Valores de ferritina sérica >300 ng/mL predicen la mortalidad en pacientes en la UCI y la necesidad de ventilación mecánica.



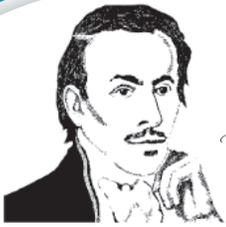
Carubbi ⁽²⁹⁾ Italia	Estudio retrospectivo	Enero-marzo 2020	Hospital S. Salvatore, L'Aquila, SS Filippo y Nicola	61 pacientes (32-93 años)	Los niveles de ferritina por encima del percentil veinte y cinco se asocian con afectación pulmonar grave, detectada por tomografía computarizada.
-----------------------------------	-----------------------	------------------	--	---------------------------	--

Dímero-D

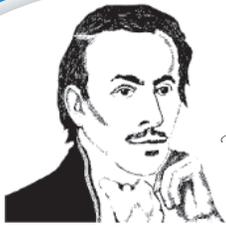
Es un subproducto del proceso de coagulación y descomposición de la sangre, se libera cuando un coágulo de sangre comienza a descomponerse por fibrinólisis, resulta de la acción secuencial del factor XIIa, trombina y la plasmina, tiene una vida media de 6 a 8 horas, la concentración sanguínea se utiliza como biomarcador predictivo para varios trastornos como: coagulación intravascular diseminada (CIV), trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), accidente cerebrovascular (ACV), enfermedades en las cuales sus niveles se encuentran muy elevados, al igual que en los pacientes con infección por COVID-19, lo cual constituye un indicador de mal pronóstico para pacientes hospitalizados (Tabla 4).

Tabla 4. Estudios de la correlación entre el dímero D y el COVID-19

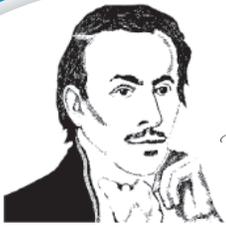
Autores, País	Tipo de Estudio	Período	Lugar	Pacientes	Resultados
Ramos ⁽³⁰⁾ Chile	Estudio retrospectivo	Abril-junio 2021	Instituto Nacional del Tórax	163 (20-65 años)	Pacientes con TEP presentaron los valores más altos de Dímero-D 2.174 µg/L, llegando hasta los 8.032 µg/L en pacientes mayores a 50 años.



Nemec ⁽³¹⁾ Estados Unidos	Estudio retrospectivo	Marzo-mayo 2020	El Centro Médico, Navicent Health	97 (>18 años)	Valores por encima de 2,74 µg/mL se asociaron con un empeoramiento de los resultados clínicos, específicamente aumento de las tasas de intubación y mortalidad.
Yu ⁽³²⁾ China	Estudio de cohorte	Enero-marzo 2020	Hospital Tongji	1561 (>18 años)	Los pacientes con COVID-19 grave presentaron un nivel más alto de dímero D que aquellos con enfermedad no grave, el dímero D superior a 0,5 µg/mL se asocia con una infección más grave.
Yao ⁽³³⁾ China	Estudio retrospectivo	Enero-marzo 2020	Hospital Renmin de la Universidad de Wuham	248 (27-88 años)	Los pacientes fallecidos presentaron valores de dímero-D superior a 2,14 mg/L, mientras que valores de 2,0 mg/L están asociados a una



					mayor probabilidad de mortalidad.
Yu ⁽³⁴⁾ China	Estudio retrospectivo	Enero-marzo 2020	Hospital Tongji	1.561 (20-65 años)	Los pacientes con valores superiores a 1,8 µg/mL mostraron complicaciones y gravedad, mientras que en los pacientes con sintomatología leve la concentración fue inferior a 0,5 µg/mL.
AbdelFattah ⁽²⁸⁾ Egipto	Estudio Retrospectivo	Abril-julio 2020	Hospital Universitario Especializado Ain Shams	150 (>18 años)	Valores de dímero D >700 ng/mL predicen la mortalidad en pacientes en la UCI y la necesidad de ventilación mecánica.
Poudel ⁽³⁵⁾ Nepal	Estudio retrospectivo	Marzo-diciembre 2020	Hospitales de Katmandú	182 (>60 años)	El valor del dímero D permite predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19 con un valor de corte de 1,5 µg/mL.

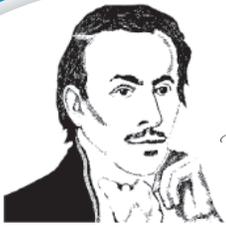


Proteína Amiloide Sérica-A (SAA)

Es una proteína altamente conservada de fase aguda sintetizada predominantemente por el hígado, después de la secreción en la circulación, se asocia con partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL), además recluta células inmunitarias a sitios inflamatorios, por tal razón su concentración en infecciones bacterianas y virales se eleva hasta 1.000 veces en las primeras 3 a 6 horas, alcanzando su punto máximo a las 72 horas. Por lo cual se ha propuesto como biomarcador en pacientes hospitalizados con COVID-19 (Tabla 5).

Tabla 5. Estudios de la correlación entre la proteína amiloide sérica (SAA) y el COVID-19

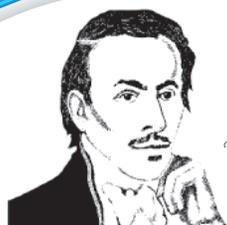
Autores, País	Tipo de Estudio	Período	Lugar	Pacientes	Resultados
Chem ⁽³⁶⁾ China	Estudio retrospectivo	Enero-febrero 2020	Hospital Afiliado de la Universidad de Ciencia y Tecnología de China	71 (18-76 años)	Los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria presentaron valores de SAA mayor a 129,94 ng/mL.
Cheng ⁽³⁷⁾ China	Estudio retrospectivo	Enero-febrero del 2020	Hospital Renmin de la Universidad de Wuham	89 (21-96 años)	Pacientes fallecidos presentaron valores mayores a 300 mg/L; mientras que pacientes sobrevivientes su valor fue menor a 10 mg/L.
Pieri ⁽³⁸⁾ Italia	Estudio retrospectivo	Marzo-abril 2020	Hospital Universitario Tor Vergata	20 (>18 años)	Las personas no sobrevivientes mostraron valores superiores >74 mg/dL; frente a los 48,75 mg/dl de los sobrevivientes. Un valor de corte de 63 mg/dL es capaz de discriminar ambos grupos.



H. Li ⁽³⁹⁾ China	Estudio retrospectivo	enero-febrero 2020	Hospital Tianyou de la Universidad de Ciencia y Tecnología	132 (33-89 años)	En casos críticos los niveles de SAA alcanzaron valores encima de 181,0 mg/L por lo que es útil para evaluar la gravedad y pronóstico de COVID-19.
Abbas ⁽⁴⁰⁾ Arabia Saudita	Estudio retrospectivo	Julio-agosto 2021	Hospital General rey Fahd	102 (33 y 92 años)	El SAA puede utilizarse como un indicador sensible para determinar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, con un valor de corte de 150 mg/L.
Cheng ⁽⁴¹⁾ China	Estudio retrospectivo	Enero-febrero 2020	Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan	89 (21 y 96 años)	El tratamiento eficaz frente al COVID-19 disminuye al 30 % después de 24 h. La diferencia entre el SAA y la PCR es que éste aumenta significativamente.
Fu ⁽⁴²⁾ China	Estudio retrospectivo	enero-marzo 2020	Hospitales No. 1 de Wuham	35 (32-65 años)	Niveles mayores a 157,9 mg/L predicen una mayor severidad con una sensibilidad del 84,6 % y especificidad de 77,4 %.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos demuestran que existe una necesidad por identificar nuevos biomarcadores que permitan evaluar las condiciones en que se encuentran los pacientes infectados por el virus del



COVID-19, permitiendo estratificarlos y realizar una intervención oportuna, evitando el desarrollo de complicaciones, internación en las unidades de cuidados intensivos y el fallecimiento de estos.

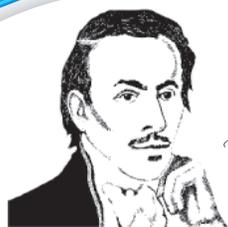
En cuanto a las intervenciones, la mayoría se llevó a cabo en el continente asiático, en la población China, debido a que fue en este país donde se inició el brote del coronavirus.⁽⁴³⁾ Sin embargo, se puede ver que en los otros continentes se realizaron investigaciones de biomarcadores de pronóstico y severidad del COVID-19 con la finalidad de poderlos aplicar en sus poblaciones y según la disponibilidad de técnicas e instrumentos disponibles en cada uno de los servicios de salud.⁽⁴⁴⁾

En relación con los biomarcadores encontrados en esta revisión sistemática hay que tener en cuenta que algunos no son específicos de la enfermedad por COVID-19, por lo que sus valores pueden estar influenciados por la presencia de otras afecciones o enfermedades comórbidas y se requiere de una interpretación cautelosa, junto con otras pruebas de laboratorio e imagen complementarias.

Respecto a la IL-6 y el COVID-19, todos los pacientes reportados en los 8 estudios⁽⁵⁻¹²⁾, presentaron cuadros clínicos de la enfermedad y diagnósticos confirmados por la RT-qPCR para SARS-CoV-2, en ellos se evidenció la correlación entre el aumento de la concentración sérica de la IL-6 con el grado de severidad; sin embargo, se puede evidenciar que hasta la fecha no hay un punto de corte establecido que permita estratificar el estado del paciente, esto podría deberse al tamaño de la población en donde el único estudio con la mayor muestra corresponde a una $n=206$, a esto se suma los diferentes métodos de inmunoensayo que se llevan a cabo en los distintos servicios de salud. La IL-6 desempeña un papel en la patogénesis en pacientes con COVID-19, registrándose con mayor frecuencia, elevada en pacientes graves, que en pacientes no graves. Además, la IL-6 es considerado un buen marcador de tormenta de citocinas, por lo cual, su cuantificación es fundamental para establecer el estado de inflamación del paciente. La tormenta de citocinas da lugar a una respuesta inmunitaria no controlada que causa el síndrome de distrés respiratorio agudo y/o un fallo multiorgánico.⁽⁴⁵⁾

La concentración de proteína C reactiva aumenta a pocas horas de iniciado el evento inflamatorio, por lo que es habitual su determinación en el ámbito clínico como marcador predictor. La determinación de la proteína C reactiva, en correlación con el COVID-19, evidencia que el grupo etario más afectado corresponde a los mayores de 65 años, pues presentaron comorbilidades como diabetes, hipertensión, cardiopatías y enfermedades respiratorias; además mediante las pruebas bioestadísticas (Regresión Lineal, Curvas ROC) se pudo clasificar al cuadro clínico como leve, moderado, severo, grave y crítico.

La concentración de proteína C reactiva, constituye un buen discriminador de la gravedad de la enfermedad, encontrándose valores superiores a 32,5 mg/L en el 80 % de los pacientes que requirieron asistencia ventilatoria mecánica, por lo cual constituye un marcador pronóstico importante de la progresión de la COVID-19. Valores séricos superiores a 40 mg/L constituyen un umbral para acentuar la monitorización de los pacientes, en relación con el aumento del riesgo de una evolución clínica desfavorable. Teniendo



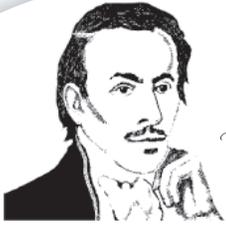
en cuenta que esta proteína se eleva en procesos inflamatorios, en los pacientes fallecidos la elevación mayor a 100 mg/L se justificó por la excesiva respuesta inflamatoria que se da debido al aumento de citocinas proinflamatorias observadas, en el suero de estos pacientes.⁽⁴⁶⁾

En lo que respecta a la ferritina, se presentaron 10 estudios en donde la población de estudio tuvo un rango de edad comprendido entre los 18 y 93 años. La metodología empleada para la determinación de los niveles de ferritina sérica corresponde al ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y radioinmunoensayo (RIA), aquí se evidenció una tendencia a la elevación de las concentraciones de ferritina mayor a 1.000 $\mu\text{g/L}$ con un peor pronóstico de la enfermedad, propagación viral, afectación al metabolismo del hierro, complicaciones pulmonares, sepsis, shock séptico y finalmente el fallecimiento, por lo que puede ser empleado como un biomarcador importante que puede ayudar en el manejo de la COVID-19.⁽²⁴⁾ La hiperferritinemia en pacientes internados en la UCI puede ser empleado como pronóstico para intubación durante el internamiento.

El dímero D es otro biomarcador útil empleado para evaluar la severidad del COVID-19, debido a que se observó que los pacientes presentan hipercoagulabilidad grave, que los puede predisponer al desarrollo de complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas. Los niveles de dímero D $>0,5 \mu\text{g/mL}$ se asociaron con infecciones graves y concentraciones mayores a 1 $\mu\text{g/mL}$ estos aumentaron, la probabilidad de fallecimiento, por lo cual puede ser utilizado como un biomarcador fiable predictor temprano de gravedad y para el pronóstico de la mortalidad hospitalaria.⁽⁴⁷⁾

La proteína amiloide A sérica de igual forma, es otro biomarcador que permite evaluar la progresión de la enfermedad por COVID-19, en los estudios⁽³⁶⁻⁴²⁾ su concentración sérica se determinó mediante inmunoturbidimetría; la población más afectada correspondió a los mayores de 65 años que presentaban comorbilidades como HTA, diabetes, enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares y respiratorias, donde su concentración sobrepasaba los 100 mg/L. Es un buen predictor de la gravedad para identificar pacientes leves y graves, así como monitorear el progreso y recuperación del paciente. Además, debido a su asociación con trastornos inflamatorios como: la artritis reumatoide, la sarcoidosis y la vasculitis, se lo ha considerado como una posible diana terapéutica para el tratamiento del estado hiperinflamatorio producido por el COVID-19 con muchas ventajas potenciales y menos efectos adversos.⁽⁴⁸⁾

Si bien hay varias publicaciones con resultados alentadores sobre el papel de los distintos biomarcadores y la evaluación de la gravedad en pacientes con COVID-19 como se ha señalado anteriormente, las posibles limitaciones corresponden a la heterogeneidad entre los estudios; sin embargo, en el momento de realizar los análisis bioestadísticos de asociación, sensibilidad y especificidad, el efecto del tamaño no se vio influido significativamente. De igual forma hay que tomar en cuenta que el tamaño pequeño de las muestras de algunos estudios puede influir al momento de identificar factores clínicos y demográficos que expliquen la varianza entre los resultados observados en las investigaciones. Así mismo, otra limitación corresponde a las distintas metodologías llevadas a cabo para la determinación de un mismo biomarcador



por parte de varios servicios de salud, por lo cual se necesitan de guías estandarizadas que señalen los procedimientos, metodologías y valores de referencia, que faciliten su análisis e interpretación de los resultados por parte del personal sanitario, con la finalidad de aprovechar el papel diagnóstico, pronóstico y control del tratamiento de los distintos biomarcadores mencionados en esta revisión sistemática.

CONCLUSIONES

En esta revisión sistemática se analizó la utilidad de los biomarcadores para el pronóstico de la gravedad de los pacientes con COVID-19, mediante la búsqueda sistemática y actualizada en varias bases de datos científicas, con la finalidad de aplicarlos en los distintos servicios de salud de la región y del país. Se encontraron cinco potenciales biomarcadores: IL-6, PCR, ferritina, proteína amiloide A sérica y dímero-D; sin embargo, hay que tener en consideración que su medición debe ser en combinación con otros parámetros clínicos y demográficos, con la finalidad de mejorar la estratificación del riesgo y dar un mejor seguimiento clínico a los pacientes.

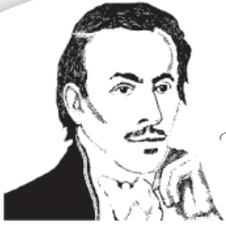
Conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen.

Declaración de contribución:

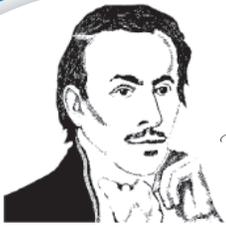
Los autores contribuyeron de igual forma en la redacción y el manuscrito de este documento. Dos de los autores MF y GL llevaron a cabo la búsqueda de la literatura, revisaron los resúmenes de los estudios y seleccionaron los más apropiados para su posterior examen del texto completo según los criterios de inclusión y exclusión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

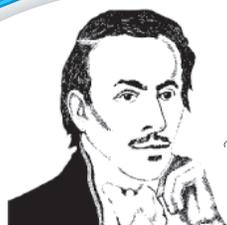
1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* [Internet] 2020 [citado 3 May 2024];109:102433. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841120300469>.
2. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet] 2022 [citado 3 May 2024];23(1):3-20. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41580-021-00418-x>.
3. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography* [Internet] 2021 [citado 3 May 2024];27(2):682-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078817420301978>.



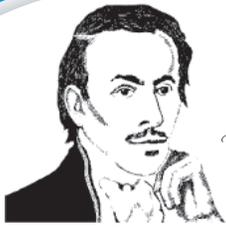
4. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/ COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev* [Internet] 2021 [citado 24 May 2024];34(3). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00228-20>.
5. Nikkhoo B, Mohammadi M, Hasani S, Sigari N, Borhani A, Ramezani C, et al. Elevated interleukin (IL)-6 as a predictor of disease severity among Covid-19 patients: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet] 2023 [citado 14 May 2024];23(1):1-6. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08294-w>.
6. Talwar D, Kumar S, Acharya S, Raisinghani N, Madaan S, Hulkoti V, et al. Interleukin 6 and Its Correlation with COVID-19 in Terms of Outcomes in an Intensive Care Unit of a Rural Hospital:A Cross-sectional Study. *Indian J Crit Care Med* [Internet] 2022 [citado 14 May 2024];26(1):39-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35110842>.
7. Guirao JJ, Cabrera CM, Jiménez N, Rincón L, Urrea JM. High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19. *Mol Immunol* [Internet] 2020 [citado 14 May 2024];128:64-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161589020305034>.
8. Broman N, Rantasärkkä K, Feuth T, Valtonen M, Waris M, Hohenthal U, et al. IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19. *Ann Med* [Internet] 2021 [citado 14 May 2024];53(1):410-2. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2020.1840621>.
9. Luporini RL, Rodolpho JM de A, Kubota LT, Martin ACBM, Cominetti MR, Anibal F de F, et al. IL-6 and IL-10 are associated with disease severity and higher comorbidity in adults with COVID-19. *Cytokine* [Internet] 2021 [citado 7 May 2024];143:155507. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466621000879>.
10. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2020 [citado 4 May 2024];146(1):128-136.e4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32425269>.
11. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis* [Internet] 2020 [citado 7 May 2024];95:332-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32334118>.



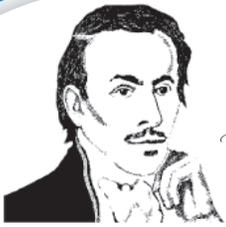
12. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* [Internet] 2020 [citado 7 May 2024];127:104370. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32344321>.
13. Li F, He M, Zhou M, Lai Y, Zhu Y, Liu Z, et al. Association of C-reactive protein with mortality in Covid-19 patients: a secondary analysis of a cohort study. *Sci Rep* [Internet] 2023 [citado 14 May 2024];13(1):20361. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-47680-x>.
14. Paranga TG, Pavel-Tanasa M, Constantinescu D, Plesca CE, Petrovici C, Miftode IL, et al. Comparison of C-reactive protein with distinct hyperinflammatory biomarkers in association with COVID-19 severity, mortality and SARS-CoV-2 variants. *Front Immunol* [Internet] 2023 [citado 14 May 2024];14:1213246. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37388734>.
15. Zhang J, Liu P, Wang M, Wang J, Chen J, Yuan W, et al. The clinical data from 19 critically ill patients with coronavirus disease 2019: a single-centered, retrospective, observational study. *Z Gesundh Wiss* [Internet] 2022 [citado 9 May 2024];30(2):361-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32318325>.
16. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect* [Internet] 2020 [citado 9 May 2024];50(4):332-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X2030086X>.
17. El-Khattab SO, Abdelhamid AEE, Abdalla Ibrahim W, Yousef Elsherif AI, Khalil GM. C-reactive protein as an early marker of severity and outcome in patients with SARS-CoV-2 infection. *Egypt J Anaesth* [Internet] 2023 [citado 14 May 2024];39(1):95-9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/11101849.2023.2171545>.
18. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infect Dis* [Internet] 2020 [citado 9 May 2024];7(5). Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofaa153/5826961>.
19. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis* [Internet] 2020 [citado 9 May 2024];71(16):2174-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445579>.



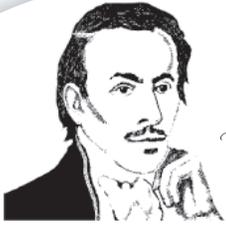
20. Zhou C, Chen Y, Ji Y, He X, Xue D. Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19. *Med Sci Monit* [Internet] 2020 [citado 13 May 2024];26:e926178. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32978363>.
21. Kurian SJ, Mathews SP, Paul A, Viswam SK, Kaniyoor Nagri S, Miraj SS, et al. Association of serum ferritin with severity and clinical outcome in COVID-19 patients: An observational study in a tertiary healthcare facility. *Clin Epidemiol Glob Health* [Internet] 2023 [citado 14 May 2024];21:101295. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213398423000829>.
22. Hulkoti VS, Acharya S, Kumar S, Talwar D, Khanna S, Annadatha A, et al. Association of serum ferritin with COVID-19 in a cross-sectional study of 200 intensive care unit patients in a rural hospital: Is ferritin the forgotten biomarker of mortality in severe COVID-19? *J Family Med Prim Care* [Internet] 2022 [citado 14 May 2024];11(5):2045-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35800544>.
23. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Barc)* [Internet] 2021 [citado 13 May 2024];156(7):324-31. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002577532030871X>.
24. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Fernandes CS, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Braz J Infect Dis* [Internet] 2021 [citado 13 May 2024];25(2):101569. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33736948>.
25. Alroomi M, Rajan R, Omar AA, Alsaber A, Pan J, Fatemi M, et al. Ferritin level: A predictor of severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Immun Inflamm Dis* [Internet] 2021 [citado 14 May 2024];9(4):1648-55. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iid3.517>.
26. Ahmed S, Ansar Ahmed Z, Siddiqui I, Haroon Rashid N, Mansoor M, Jafri L. Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet] 2021 [citado 14 May 2024];63:102163. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33614024>.
27. Galicia García C, Vega Sánchez ÁE. Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva. *Med Crit* [Internet] 2021 [citado 13 May 2024];35(3):121-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=100000>.



28. AbdelFattah EB, Madkour AM, Amer SMI, Ahmed NO. Correlation between the serum level of ferritin and D-dimer and the severity of COVID-19 infection. *Egypt J Bronchol* [Internet] 2023 [citado 14 May 2024];17(1):45. Disponible en: <https://ejb.springeropen.com/articles/10.1186/s43168-023-00218-1>.
29. Carubbi F, Salvati L, Alunno A, Maggi F, Borghi E, Mariani R, et al. Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. *Sci Rep* [Internet] 2021 [citado 14 May 2024];11(1):4863. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-83831-8>.
30. Ramos S. D, Lux F. S, Bustamante S. E, Sabbagh P. E, Arancibia H. F. Utilidad diagnóstica del dímero-D en el tromboembolismo pulmonar de pacientes COVID-19. *Rev Chil Enferm Respir* [Internet] 2022 [citado 13 May 2024];38(2):81-7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482022000200081&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
31. Nemeč HM, Ferenczy A, Christie BD, Ashley DW, Montgomery A. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *Am Surg* [Internet] 2022 [citado 17 May 2024];88(9):2115-8. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00031348221091940>.
32. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res* [Internet] 2020 [citado 17 May 2024];195:219-25. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384820303388>.
33. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *J Intensive Care* [Internet] 2020 [citado 13 May 2024];8(1):1-11. Disponible en: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-020-00466-z>.
34. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res* [Internet] 2020 [citado 13 May 2024];195:219-25. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384820303388>.
35. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One* [Internet] 2021 [citado 14 May 2024];16(8):e0256744. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34437642>.



36. Chen M, Wu Y, Jia W, Yin M, Hu Z, Wang R, et al. The predictive value of serum amyloid A and C-reactive protein levels for the severity of coronavirus disease 2019. *Am J Transl Res* [Internet] 2020 [citado 14 May 2024];12(8):4569-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32913530>.
37. Cheng L, Yang JZ, Bai WH, Li ZY, Sun LF, Yan JJ, et al. Prognostic value of serum amyloid A in patients with COVID-19. *Infection* [Internet] 2020 [citado 14 May 2024];48(5):715-22. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01468-7>.
38. Pieri M, Ciotti M, Nuccetelli M, Perrone MA, Calìò MT, Lia MS, et al. Serum Amyloid A Protein as a useful biomarker to predict COVID-19 patients severity and prognosis. *Int Immunopharmacol* [Internet] 2021 [citado 17 May 2024];95:107512. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156757692100148X>.
39. Li H, Xiang X, Ren H, Xu L, Zhao L, Chen X, et al. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J Infect* [Internet] 2020 [citado 14 May 2024];80(6):646-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32277967>.
40. Abbas AA, Alghamdi A, Mezghani S, Ben Ayed M, Alamori AM, Alghamdi GA, et al. Role of Serum Amyloid A as a Biomarker for Predicting the Severity and Prognosis of COVID-19. *J Immunol Res* [Internet] 2022 [citado 17 May 2024];2022:1-16. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2022/6336556/>.
41. Cheng L, Yang JZ, Bai WH, Li ZY, Sun LF, Yan JJ, et al. Prognostic value of serum amyloid A in patients with COVID-19. *Infection* [Internet] 2020 [citado 17 May 2024];48(5):715-22. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01468-7>.
42. Fu J, Huang P, Zhang S, Yao Q, Han R, Liu H, et al. The value of serum amyloid A for predicting the severity and recovery of COVID 19. *Exp Ther Med* [Internet] 2020 [citado 14 May 2024];20(4):3571. Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.9114>.
43. Hao Y, Wang Y, Wang M, Zhou L, Shi J, Cao J, et al. The origins of COVID-19 pandemic: A brief overview. *Transbound Emerg Dis* [Internet] 2022 [citado 18 May 2024];69(6):3181-97. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tbed.14732>.
44. Semiz S. COVID19 biomarkers: What did we learn from systematic reviews? *Front Cell Infect Microbiol* [Internet] 2022 [citado 18 May 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.1038908/full>.



45. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med* [Internet] 2021 [citado 18 May 2024];9(6):643-54. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221326002100103X>.
46. Queiroz MAF, Neves PFM das, Lima SS, Lopes J da C, Torres MK da S, Vallinoto IMVC, et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet] 2022 [citado 18 May 2024];12:1. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.922422/full>.
47. Izhari MA, Hadadi MAA, Alharbi RA, Gosady ARA, Sindi AAA, Dardari DMM, et al. Association of Coagulopathy and Inflammatory Biomarkers with Severity in SARS-CoV-2-Infected Individuals of the Al-Qunfudhah Region of Saudi Arabia. *Healthcare* [Internet] 2024 [citado 19 May 2024];12(7):729. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9032/12/7/729>.
48. Almusalami EM, Lockett A, Ferro A, Posner J. Serum amyloid A-A potential therapeutic target for hyper-inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Front Med (Lausanne)* [Internet] 2023 [citado 19 May 2024];10:1135695. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37007776>.