



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PROCALCITONINA COMO MARCADOR
PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON
COVID-19

PRESENTA

GUSTAVO IVÁN RODRÍGUEZ CORREA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

ASESOR CLÍNICO: MARIO GONZÁLEZ GÁMEZ

ASESOR METODOLÓGICO: ANA FLORENCIA RAMIREZ

IBARGÜEN

Aguascalientes, Aguascalientes, Marzo 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

AUTORIZACIONES

Jefatura del Departamento de Enseñanza e Investigación
Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla

Dr. Jesua André Muñetón Arellano
Profesor Médico y del Enfermo en Especialidad Clínica
Hospital Miguel Hidalgo
Cof. Prof. 4058242 U.A.Z.
Cof. Esp. 7302242 U. de G.
Cof. Sub Dep. 8035762 U.A.A.

Jefatura del Servicio de Medicina Interna
Dr. Jesua André Muñetón Arellano

[Signature]

Profesor Titular del Postgrado de Medicina Interna
Dra. Karla Guadalupe Bazán Ibáñez

[Signature]

Asesor Clínico de Tesis
Dr. Mario González Gámez

[Signature]

Asesor Clínico/ Metodológico de Tesis
Dra. Ana Florencia Ramírez Ibarquén



Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México



FECHA: Diciembre 2022

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

Estimado Dr. Flores Parkman:

En respuesta a la petición hecha al medico residente Gustavo Iván Rodríguez Correa, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

"PROCALCITONINA COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19"

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final,

Sin mas por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Mario González Gámez

TUTOR DE TESIS

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. Coordinación de la Investigación, CHMH
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, BUAA
c.c.p. Archivo



4499 94 67 20

www.issagaob.mx

Av Manuel Gómez Morán S/N
Fracc. Alameda, CP 20259





CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

14/10/2022

DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
JEFE DEL SERVICIO DE INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

En atención a la solicitud hecha al médico Gustavo Iván Rodríguez Correa, residente de grado académico año del posgrado de Medicina Interna, relacionada a presentar una carta avalada de avances de la investigación con número de registro 2022-R-30 titulada:

"PROCALCITONINA COMO MARCADOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19"

Me permito informarle que el porcentaje de avance de la investigación es del 80%.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerles llegar un cordial saludo.



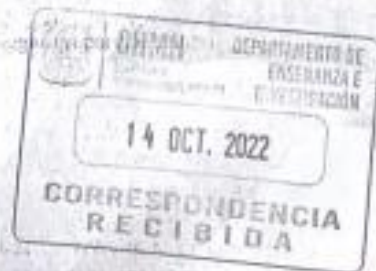
ATENTAMENTE

Dr. Mario González Gamez



CHMH
Medicina Interna / Infectología
Céd. Prof. 3557214 D-G
Céd. Exp. 0003482312 B.A.M.
Médico Hospitalario, Céd. Exp. 00090204 B.A.M.

DR. MARIO GONZÁLEZ GAMEZ
Asesor
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



c.c.p. Dra. Karla Rodríguez Salazar, Jefe del Servicio de Medicina Interna, CHMH
c.c.p. Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación, CHMH
c.c.p. Expediente

2022 Año del 150 Aniversario Luctuoso de Don José María Bocanegra

Av. Gómez Martín y, Cd. La Estación, C.R. 20258
T. 449 994 67 20
www.cemsa.guatemala



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 15/12/22

NOMBRE: GUSTAVO IVÁN RODRÍGUEZ CORREA ID: 268807

ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA LGAC (del posgrado): Enfermedades infecciosas del adulto

TIPO DE TRABAJO: Tesis Trabajo práctico

TÍTULO: PROCALCITONINA COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): EVALUACIÓN DE MARCADORES DE MORTALIDAD

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (la) jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
- NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI x
No _____

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO: Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO: Dra. Paulina Andrade Lozano

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por el milagro de la vida.

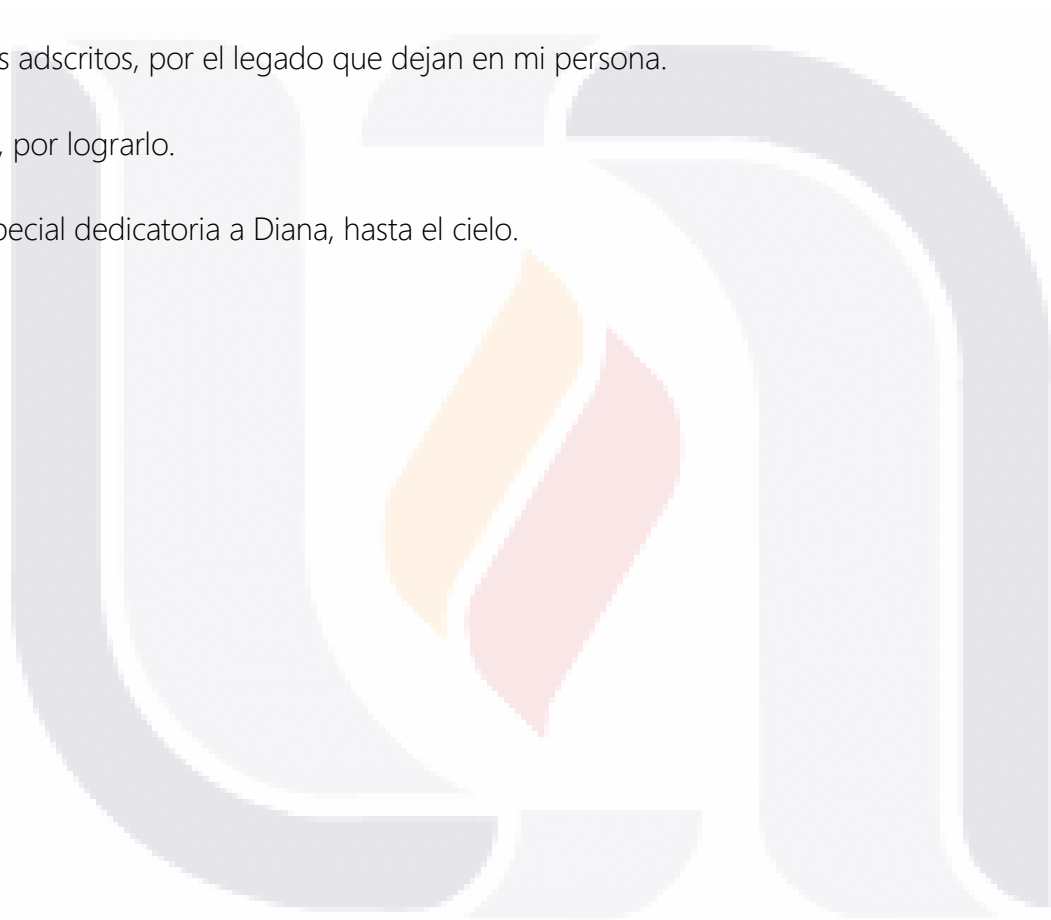
A mi familia, por ser causa y motivo.

A mis hermanos, amigos y gente favorita de esta aventura llamada residencia.

A mis adscritos, por el legado que dejan en mi persona.

A mí, por lograrlo.

Y especial dedicatoria a Diana, hasta el cielo.



1 INDICE

2	Indice Tablas Y Figuras	2
3	Equipo De Trabajo	3
4	Resumen.....	4
4.1	Antecedentes:.....	4
4.2	Metodología:	4
5	Abstract.....	5
6	Marco Teórico	6
6.1	Introduccion.....	6
6.2	Epidemiologia	7
6.3	Situación Actual	7
6.4	Etiologia.....	8
6.5	Tormenta De Citocinas.....	13
6.6	Manifestaciones Clinicas	14
6.7	Diagnostico	16
6.8	Marcadores Inflamatorios En Covid-19	16
6.9	Procalcitonina En Covid-19	18
7	Definicion Del Problema	19
8	Justificacion.....	20
9	Pregunta De Investigación.....	20
10	Hipotesis.....	20
11	Objetivos	21
12	Metodología	21
12.1	Criterios De Inclusión.....	21
12.2	Criterios De Exclusión	21
12.3	Criterios De Eliminación.....	22
13	Resultados	23
13.1	Características De La Poblacion	24
13.2	Procalcitonina.....	25
13.3	Mortalidad.....	28
13.4	. Ventilacion Mecanica	29
14	Discusión.....	32
15	Conclusion	35
16	Glosario.....	36
17	Bibliografia.....	37
18	Anexos	40

2 ÍNDICE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Olas (periodos interepidemicos en Mexico	8
Tabla 2. Variantes de preocupación y origen.....	9
Figura 1 y 2. Fisiopatología de SARS CoV-2.....	11
Figura 3. Hipercoagulabilidad por SARS CoV-2	12
Figura 4. Fisiopatología del SDRA	14
Tabla 3. Marcadores de inflamación de utilidad en COVID-19.....	17
Tabla 4. Variables	22
Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes incluidos.....	23
Tabla 5. Características generales de los pacientes.....	24
Tabla 6. Características generales de laboratorio de los pacientes.....	25
Tabla 7. Características por grupo de procalcitonina.....	26
Tabla 8. Características de laboratorio por grupo de procalcitonina.....	27
Tabla 9. Análisis univariado de procalcitonina y mortalidad.....	28
Tabla 10. Análisis multivariado de procalcitonina y mortalidad	29
Tabla 11. Análisis univariado de riesgo para ventilación	29
Tabla 12. Analisis multivariado de riesgo para ventilación.....	30
Tabla 13. Análisis univariado de riesgo para NAV	30
Tabla 14. Análisis multivariado de riesgo para NAV	31
Tabla 15. Microorganismos aislados en NAV.....	32

3 EQUIPO DE TRABAJO

Responsable

Nombre: Gustavo Iván Rodríguez Correa
Grado académico: Médico Residente de cuarto año.
Especialidad: Medicina Interna.
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Tutores

Nombre: Mario González Gámez
Grado académico: Especialidad/Subespecialidad.
Especialidad: Medicina Interna/Infectología
Departamento: Medicina Interna.
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nombre: Dra. Ana Florencia Ramírez Ibargüen.
Grado académico: Especialidad/Subespecialidad/Maestría/Doctorado.
Especialidad: Hematología
Departamento: Enseñanza e Investigación
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Asistentes

Nombre: Marco Antonio Cabrera Morales
Grado académico: Médico Residente de segundo año de Medicina Interna
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Nombre: Ronnie Yael Carbajal Paz
Grado académico: Médico Residente de segundo año de Medicina Interna
Centro: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

4 RESUMEN

4.1 ANTECEDENTES:

A finales del año 2019, un coronavirus fue identificado como causa de neumonía atípica en Wuhan, provincia china de Hubei. La infección por este nuevo coronavirus tuvo una rápida propagación por lo cual, en febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud nombró a esta enfermedad como COVID-19 y en marzo de 2020 declaró una pandemia global. La COVID-19 es provocada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 2019 (SARS CoV-2) e inicialmente se asoció a altas tasas de mortalidad. Durante la evolución de la pandemia y con el mayor conocimiento de esta enfermedad, se han descrito diversos marcadores de actividad inflamatoria relacionados a la fisiopatología de COVID-19, entre ellos leucocitosis, trombocitopenia, linfopenia, hiperferritinemia, elevación de dímero D y de la proteína C reactiva. Sin embargo otros marcadores como la procalcitonina (PCT) han sido poco evaluados, ya que en su mayoría traducen enfermedad de etiología bacteriana, no obstante, recientes estudios apoyan su utilidad como marcador inflamatorio en pacientes con infección por SARSCoV2, que a su vez se ha correlacionado con gravedad y mortalidad. Es por lo anterior que este estudio tiene como objetivo valorar la procalcitonina como factor pronóstico de mortalidad en los pacientes con infección por SARSCoV2 en nuestra población.

4.2 METODOLOGÍA:

Se trata de un estudio retrospectivo observacional en la cual serán incluidos pacientes con diagnóstico de infección por SARSCov2 y determinación de procalcitonina a su ingreso a hospitalización durante los meses de marzo a diciembre de 2020. Se describirán las características de estos pacientes, así como el impacto pronóstico de la procalcitonina en relación a severidad de infección y mortalidad. Se llevará a cabo un análisis con curva ROC para determinar el punto de corte con mayor correlación con mortalidad. Se realizará un análisis multivariado con el resto de variables previamente descritas como predictores de mortalidad.

5 ABSTRACT

Background: At the end of 2019, a coronavirus was identified as the cause of atypical pneumonia in Wuhan, Hubei province of China. The infection by this new coronavirus had a rapid spread, which is why, in February 2020, the World Health Organization named this disease as COVID-19 and in March 2020 declared a global pandemic. COVID-19 is caused by the 2019 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS CoV-2) and was initially associated with high mortality rates. During the evolution of the pandemic and with the greater knowledge of this disease, various markers of inflammatory activity related to the pathophysiology of COVID-19 have been described, including leukocytosis, thrombocytopenia, lymphopenia, hyperferritinemia, elevated D-dimer and protein C reactive. However, other markers such as procalcitonin (PCT) have been little evaluated, since they mostly translate disease of bacterial etiology; however, recent studies support its usefulness as an inflammatory marker in patients with SARSCoV2 infection, which in turn has been correlated with severity and mortality. For this reason, this study aims to assess procalcitonin as a prognostic factor for mortality in patients with SARSCoV2 infection in our population.

Methodology:

This is a retrospective observational study in which patients with a diagnosis of SARSCov2 infection and determination of procalcitonin upon admission to hospital during the months of March to December 2020 will be included. The characteristics of these patients will be described, as well as the impact procalcitonin prognosis in relation to severity of infection and mortality. An analysis with ROC curve will be carried out to determine the cut-off point with the highest correlation with mortality. A multivariate analysis will be carried out with the rest of the variables previously described as predictors of mortality.

6 MARCO TEÓRICO

6.1 INTRODUCCION

A finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de neumonía atípica en Wuhan, en la provincia de Hubei, China. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombro a la COVID-19, por sus siglas en ingles enfermedad por coronavirus 2019, convirtiéndose en pandemia global.¹

La enfermedad es caracterizada por una rápida replicación viral y una respuesta exagerada del huésped, que recibe el nombre de tormenta de citocinas, que puede desarrollar deterioro progresivo y rápido (entre 7-10 días) manifestado principalmente como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y fallas multiorgánicas. Debido a lo anterior, se han estudiado diversos parámetros de laboratorio utilizados como marcadores de severidad y pronóstico para COVID-19, traduciendo el estado hiperinflamatorio de la enfermedad.

Diversas investigaciones han demostrado que biomarcadores como proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (DHL), troponina I, ferritina y parámetros hematológicos como linfocitos y neutrófilos, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF), tiempos de coagulación, creatinina, entre otros, permiten predecir la severidad y riesgo de mortalidad, lo que ha permitido categorizar mejor a los pacientes según estado de gravedad.²

La procalcitonina (PCT) es un biomarcador que inicialmente fue descrito como marcador de infección bacteriana y estados de inflamación sistémica, mas no en infecciones de origen viral. En ausencia de inflamación sistémica, su síntesis se limita a las células neuroendocrinas tiroideas y ante el estímulo de la inflamación aguda, la PCT se sintetiza prácticamente en todos los tejidos, como pulmón, intestino, testículos, etc.³

La utilidad de la PCT en COVID-19 es incierta, sin embargo, diversos estudios han demostrado que niveles elevados de PCT están asociados con un aumento de ingreso a UCI, gravedad y mortalidad.

6.2 EPIDEMIOLOGIA

Prácticamente desde los primeros reportes de casos en Wuhan, se comenzaron a informar casos en todos los continentes.

El primer caso de COVID-19 en México se detectó el 27 de febrero de 2020. Para el día 20 de abril del mismo año, el número de casos confirmados había crecido hasta casi 20 000 y 1859 pacientes fallecidos.⁴

Asimismo, el primer caso de COVID-19 en el estado de Aguascalientes se detectó el 15 de marzo de 2020 y para el día 10 de abril del mismo año, ocurrió la primera defunción en el estado.⁵

Todos los grupos de edad y sexo son susceptibles a infección por SARS CoV-2. La edad media de infección ronda los 50 años y un predominio discreto de sexo masculino. Sin embargo, las manifestaciones clínicas pueden variar en asociación con comorbilidades, ya que presentan mayor probabilidad de desarrollar enfermedad respiratoria grave que requiere hospitalización.

La transmisión es de persona a persona, a corta distancia, a través de partículas respiratorias liberadas al toser, al hablar o estornudar. Se han descrito que las superficies o fómites no representan una vía de transmisión.

De igual manera, se ha detectado en secreciones no respiratorias como sangre, heces, semen, pero su transmisión a través de ellas es incierto.

6.3 SITUACIÓN ACTUAL

Desde los primeros informes en la provincia de Wuhan hasta julio de 2022, se tienen registrados 601, 937, 409 casos acumulados de COVID-19, representando 7, 752.83 casos por cada 100, 000 habitantes a nivel mundial.

A nivel mundial, son 6, 478, 623 defunciones a causa de COVID-19. Las regiones más afectadas son América (43.53%) y Europa (32.09%).

En México, existe un sistema de vigilancia epidemiológica de la enfermedad respiratoria viral (SISVER), la cual se obtiene a partir del estudio epidemiológico de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral, que se aplica a toda persona que cumpla con definición operacional vigente.⁴

El corte de información más reciente es el día 07 de septiembre de 2022, donde se integra la notificación de los casos totales acumulados, que ascienden a 5, 792, 287, incluyendo casos y defunciones desde la semana epidemiológica 1 en 2020.

En este informe, se lleva a cargo la caracterización de la enfermedad por <<olas>> (Tabla 1), señalando los periodos interepidémicos:

No. OLA	CASOS CONFIRMADOS	TASA DE INCIDENCIA POR 1000 HABITANTES
1era OLA	813, 366	6.4
2da OLA	1 537 935	11.9
3era OLA	1 375 902	10.7
4ta OLA	1 712 819	13.2
5ta OLA	1 225 516	9.4

Tabla 1. Olas (periodos interepidémicos) en México.⁴

Hasta el anterior corte, en México se han registrado 329, 629 defunciones totales de COVID-19, incluyendo las confirmadas a SARS-CoV-2 por laboratorio, por antígeno y defunciones por asociación clínico-epidemiológica.

6.4 ETIOLOGIA

Los coronavirus (familia *Coronaviridae*) son virus RNA de cadena positiva envueltos. La subfamilia de coronavirus se clasifica además en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus humanos son los géneros alfa y beta. De este último HCoV-HKU1, HCoV-OC43, coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV) y coronavirus agudo grave de síndrome respiratorio (SARS-CoV y SARS-CoV-2). Comparte un 79% de similitud de secuencia con SARS-CoV y pertenece al género Sarbecovirus.⁷

SARS CoV-2 es un betacoronavirus del subgénero virus respiratorio agudo severo (SARS) que consta de 1273 aminoácidos. El tamaño de los viriones de SARS CoV-2 se aproxima de 50 a 200 nm de diámetro, su genoma es RNA monocatenario, su secuencia es de 30 000 nucleótidos, aproximadamente. Tiene cuatro genes de proteínas estructurales: S (proteína de superficie), E (proteína de envoltura), M (proteína de matriz) y N (proteína de nucleocápside)

Usa el mismo receptor que SARS-CoV la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que puede indicar las diferentes susceptibilidades a la infección.

El periodo de incubación del virus es generalmente en los primeros 14 días posteriores a la exposición y la sintomatología se presenta entre 4-5 días después. Algunas variantes tienen un periodo de incubación más corto y la sintomatología aparece de manera más temprana.

Las posibles variantes de preocupación (VOC), las variantes de interés (VOI) o las variantes de bajo monitoreo (VUM) se evalúan periódicamente en función del riesgo que representan para la salud pública.

Una variante de preocupación es aquella variante del SARS CoV-2 que cataloga como variante de interés, asociada a uno o más de los siguientes cambios: aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología, aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad o disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los medios de diagnóstico, vacunas o tratamientos.

Las últimas variantes preocupantes han sustituido a otras de SARS CoV-2 circulantes. (Tabla 2). En octubre de 2021 la variante delta representaba caso 90% de las secuencias víricas. Actualmente la variante dominante en todo el mundo es omicrón, con más del 98% de las secuencias víricas remitidas a partir de febrero de 2022. Esta variante se clasificó como variante preocupante, ya que forma parte de un complejo que sigue evolucionando y da lugar a linajes descendientes con distintas constelaciones genéticas y mutaciones.⁶ (Tabla 2)

Denominación de la OMS	Linaje	Primeras muestras documentadas	Fecha de designación
Alfa	B.1.1.7	Reino Unido, septiembre 2020	VOC: 18/12/2020
Beta	B.1.351	Sudáfrica, mayo 2020	VOC: 18/12/2020
Gamma	B.1.617.2	India, octubre de 2020	VOC: 11/05/2021
Delta	B.1.617.2	India, octubre 2020	VOC: 11/05/2021
Épsilon	B.1.427 B 1.429	Estados Unidos, marzo 2020	VOI: 05/03/2021
Dseta	P.2	Brasil, abril 2020	Anteriormente de interés: 06/06/2021

Kappa	B.1.617.1	India, octubre 2020	Anteriormente de interés: 20/09/2021
Lambda	C.37	Colombia, enero 2021	14/06/2021
Mu	B.1.621	Colombia, enero 2021	30/08/2021
Omicrón	B.1.1529	Varios países, noviembre 2021	VOC: 26/11/21

Tabla 2. Variantes de preocupación y origen.⁶

1.5 FISIOPATOLOGIA

La proteína S se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la célula huésped a través del dominio S1.⁷

Después, TMPRSS2 divide la proteína S, con lo que se activa el dominio S2 para la fusión, que a su vez fusiona las bicapas lipídicas virales, con integración del genoma viral de ARN monocatenario en sentido positivo a la célula huésped. La replicación viral crea doble cadena intermedios de replicación de ARN que activan vías de detección inmune citoplasmática a través de activación de MDA5 o RIG-I, iniciando una cascada de señalización que producen interferón tipo I y III, que a su vez, actúan a través de receptores de membrana y señalizaciones en genes estimulados. (Figura 1 y 2)

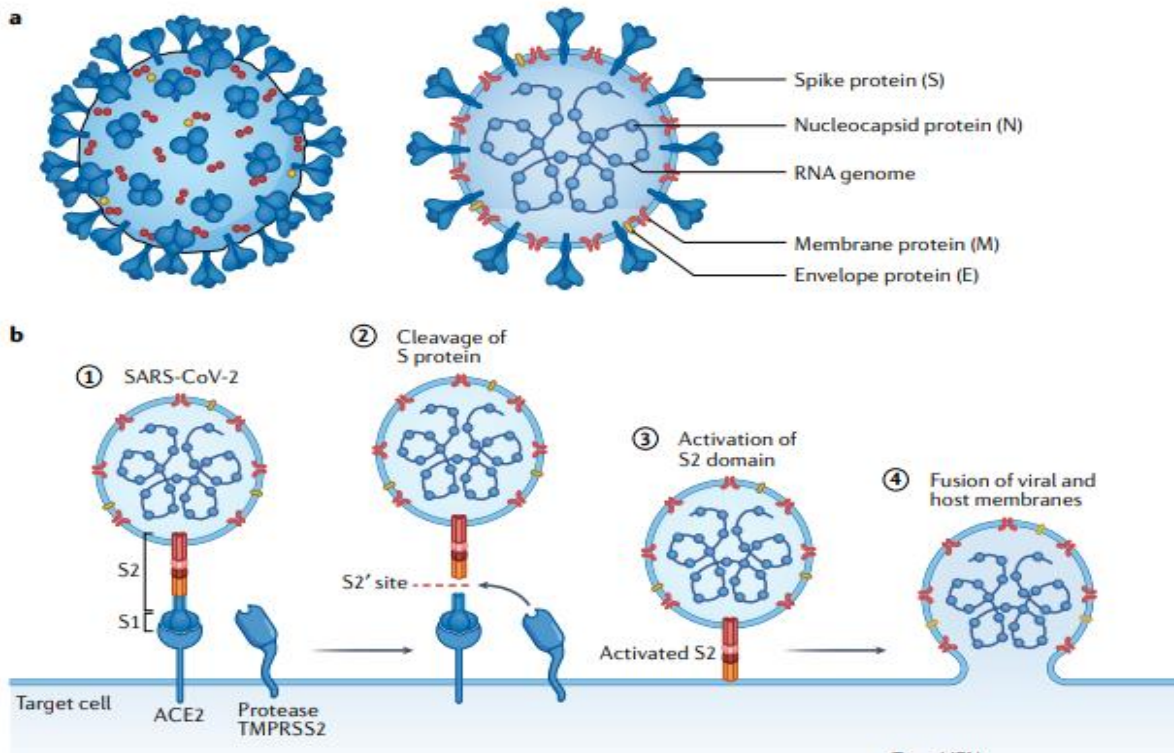


Figura 1. Fisiopatología SARS CoV-2 (Lamers, M.M., Haagmans, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 20, 270–284) (2022).⁷

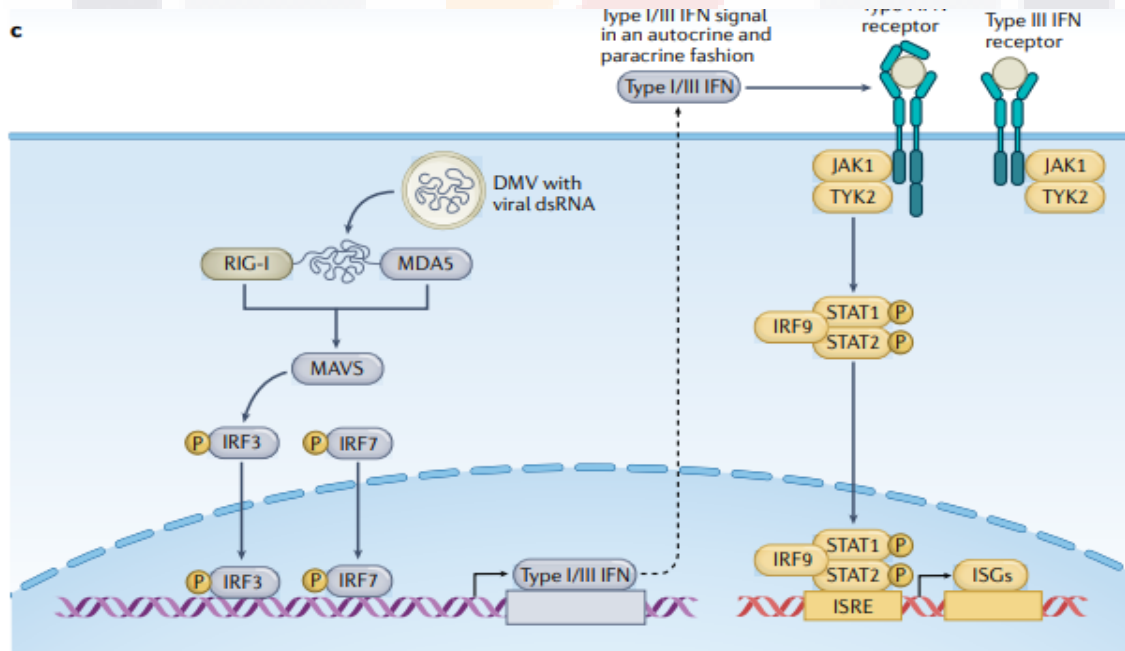


Figura 2. Fisiopatología SARS CoV-2 (Lamers, M.M., Haagmans, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 20, 270–284) (2022).⁷

Una vez establecido COVID-19 grave, existe un desequilibrio en la coagulación y la fibrinólisis, que comienza por una disrupción del epitelio alveolar.⁷

Los estímulos como hipoxia, citocinas y daño molecular pueden inducir a un estado de fuga en endotelio y epitelio, rompiendo los enlaces intercelulares. Estos estímulos desencadenan la activación endotelial, que conduce a muerte celular y reclutamiento de células inmunitarias, como neutrófilos y monocitos.

Posteriormente, las células T CD16 promueven la lesión de células endoteliales microvasculares y liberación de citocinas. En la matriz extracelular se desencadena tanto la coagulación extrínseca (por medio de factor tisular) y la coagulación intrínseca, que conduce a la liberación de fibrina. Las plaquetas activadas se unen a la matriz extracelular expuesta para sellar la lesión y estimular a los neutrófilos junto con los monocitos para la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), que contienen factor tisular y ADN, propiciando mayor estimulación de la coagulación intrínseca y extrínseca.

Finalmente, se conduce a la formación de trombos de fibrina y agotamiento de las plaquetas, impulsado por el sistema inmunológico, mientras que, la fibrinólisis se reduce debido a niveles elevados del inhibidor del activador del plasminogeno, INF e interferón. (Figura 3)

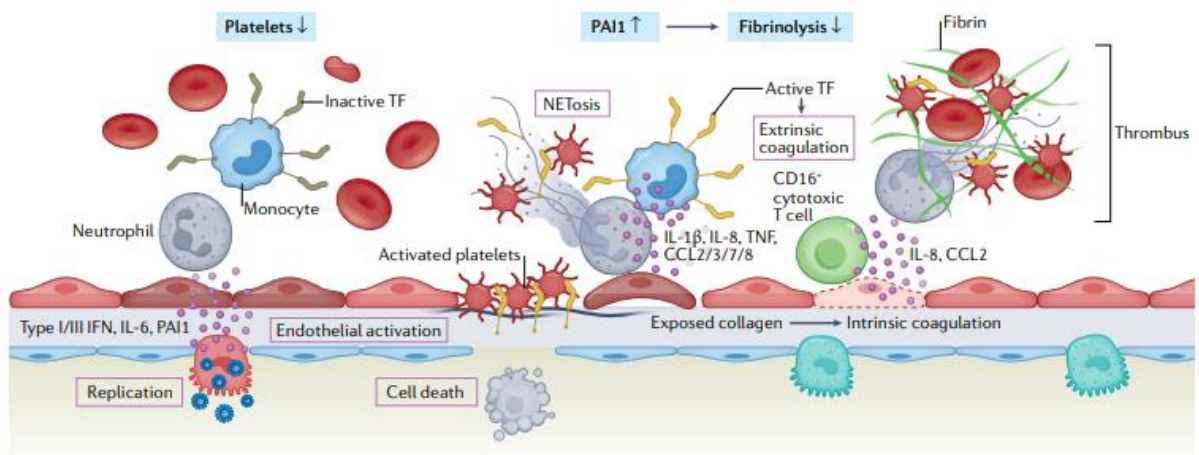


Figura 3. Hipercoagulabilidad por SARS CoV-2 (Lamers, M.M., Haagmans, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 20, 270–284) (2022).⁷

6.5 TORMENTA DE CITOCINAS

La tormenta de citocinas integra varios trastornos de desregulación inmunitaria, caracterizado clínicamente por síntomas constitucionales, inflamación sistémica y disfunción multiorgánica. Las citocinas tienen un papel clave en la coordinación de las células efectoras, dirigen y amplifican la respuesta inmune. Tienen vidas medias cortas, lo que normalmente les impide tener efectos fuera del tejido linfoide y sitios de inflamación. Sin embargo, a niveles elevados, pueden tener efectos sistémicos y causar daños colaterales a nivel sistémico.⁷

El SARS CoV-2 activa a las células Th1 patógenas, que secretan citocinas proinflamatorias, como estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e interleucina-6 (IL-6). Los primeros activan CD14, CD 16 y más monocitos inflamatorios produciendo grandes cantidades de IL-6, factor de necrosis tumoral alfa y otras citocinas. Estudios recientes han indicado que también aumentan los niveles de IL-1 beta, IL-8, IL-12, IP-10 (proteína inducible 10), MCP-1 e IFN- γ .

Los estudios han indicado que el deterioro clínico rápido y el alto riesgo de mortalidad en COVID-19 están relacionados en la tormenta de citocinas. La mayoría de los pacientes presentan fiebre de alto grado, además de fatiga, anorexia, cefalea, erupción cutánea, diarrea, artralgias, mialgias y hallazgos neuropsiquiátricos. Además, muchos pacientes desarrollan síntomas respiratorios, como tos, taquipnea, disnea y pueden progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que muchos de los casos requerirán ventilación mecánica invasiva.⁹

En el SDRA, la infección comienza con la invasión de las células ciliadas de las vías respiratorias superiores, con propagación por el árbol traqueobronquial hasta los alveolos, como resultado de un sistema inmune deficiente o por respuestas inmunitarias de INF tipo I Y III.⁷

El daño alveolar puede ser un efecto directo de las células de infección alveolar tipo 2 (AT2) o por efecto indirecto por respuestas inflamatorias locales, con activación endotelial. Las células AT2 adoptan un fenotipo transitorio asociado a daño, asociado lesión pulmonar y que se caracteriza por la falta de diferenciación.

El epitelio y el endotelio rotos permiten la filtración de líquido hacia los alveolos. La matriz extracelular expuesta atrae y activa plaquetas e inicia la cascada de la coagulación, lo que lleva a depósito de fibrina. Al mismo tiempo, las células inmunitarias, como monocitos y neutrófilos, que promueven más la inflamación, coagulación y la liberación de NET que contiene factor tisular, que promueve la formación de microtrombos.

Finalmente, las plaquetas se agotan, por lo que se produce trombocitopenia. Los macrófagos en los alveolos adoptan un fenotipo proinflamatorio y profibrotico. Las células T son inducidas por la activación del complemento y promueven la lesión de células endoteliales microvasculares y más liberación de citocinas.

El resultado final es un patrón de tejido pulmonar altamente inflamado, lo que afecta el intercambio de oxigeno e conduce a hipoxemia. (Figura 4)

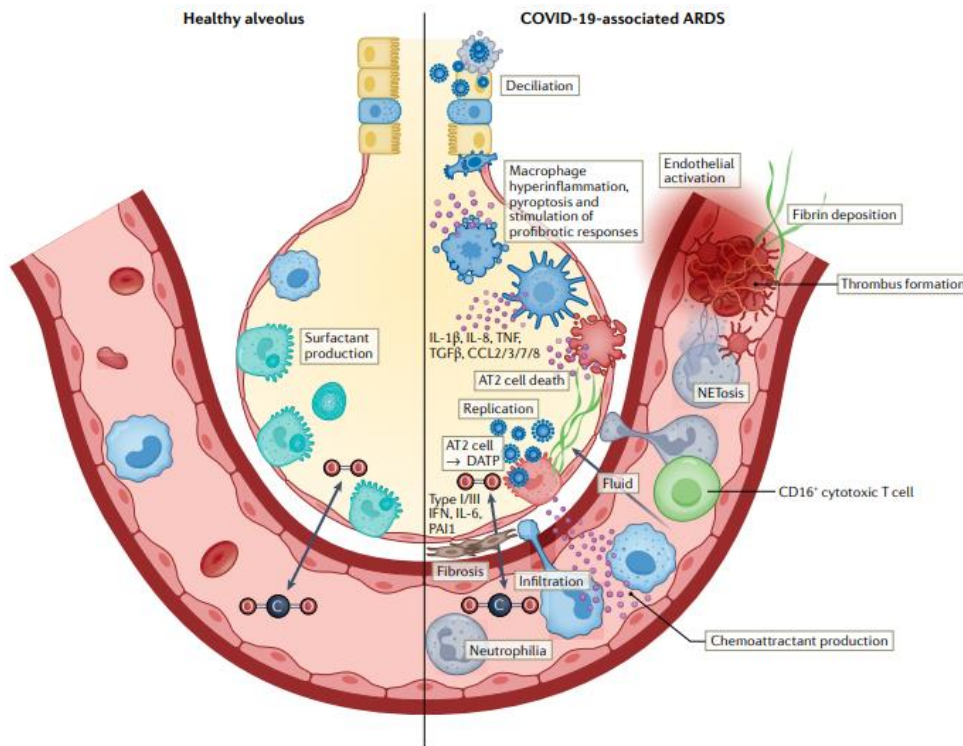


Figura 4. . (Lamers, M.M., Haagsmans, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 20, 270–284) (2022).⁷

6.6 MANIFESTACIONES CLINICAS

La mayoría de los niños o jóvenes solo presentan enfermedades leves o son asintomáticos. Las manifestaciones clínicas de COVID-19 van desde casos asintomáticos hasta la afección multisistémica y muerte.

Revisiones realizadas antes de la introducción de las vacunas estimaron que hasta 33% de las personas con infección por SARS CoV-2 nunca desarrollaron síntomas. A pesar de ello, los pacientes con infección asintomática pueden tener anomalías objetivas, por

ejemplo, aquellos a los que se les realiza una tomografía computarizada de tórax, pueden tener opacidades típicas en vidrio esmerilado o sombras en parches.

En los casos sintomáticos, la presentación más común es fiebre, fatiga y tos sin expectoración. También se presentan anosmia, disgeusia, cefalea, hemoptisis, odinofagia, dolor torácico, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, erupciones cutáneas, conjuntivitis e incluso alteraciones cognitivas, sobre todo en adultos mayores. Sin embargo, en el contexto de enfermedad crítica y sus complicaciones, se puede presentar deterioro multisistémico.¹⁰

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal complicación en pacientes con enfermedad grave, con requerimiento de ventilación asistida y sus complicaciones consecuentes. A nivel cardiovascular, son frecuentes trastornos de ritmo, lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca y choque.

La OMS elaboró definiciones de gravedad sobre la base de indicadores clínicos en los pacientes con COVID-19:

- Enfermedad no grave: se define como la ausencia de todo signo de COVID-19 grave o crítico
- Enfermedad grave: se define por la presencia de cualquiera de los siguientes signos: saturación de oxígeno <90% al aire ambiente, signos de dificultad respiratoria grave (uso de músculos accesorios, incapacidad de terminar frases al hablar, frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto) además de signos de neumonía.
- Enfermedad crítica: se define atendiendo los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y/o choque séptico u otros procesos patológicos que normalmente harían necesario realizar intervenciones de apoyo vital, como ventilación mecánica invasiva o tratamiento con vasopresores.

Otras complicaciones comunes y estudiadas ampliamente son las tromboembólicas, como tromboembolia venosa, trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. En menor medida eventos tromboticos a nivel arterial, accidente cerebrovascular incluso sin factores de riesgo e isquémica de extremidades. De igual manera se han descrito complicaciones renales, neurológicas, endocrinológicas, dermatológicas, fenómenos de autoinmunidad e incluso psiquiátricas.

6.7 DIAGNOSTICO

Una vez identificados los signos y síntomas antes mencionados, a pesar de que no existen características clínicas específicas que ayuden a distinguir COVID-19 de alguna otra enfermedad viral, se ha descrito que la disgeusia y la anosmia son los síntomas más frecuentemente asociados a una prueba positiva.

Para la confirmación de infección por SARS CoV-2 se requiere una prueba de detección viral para el diagnóstico, siendo más comúnmente utilizada la detección de ARN viral en hisopado nasofaríngeo por medio de un ensayo de reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) o una prueba a detección de antígeno.

El Centro Estadounidense para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomienda la detección por RT.PCR en tiempo real, esta prueba solo puede diagnosticar pacientes que estén actualmente infectados por este coronavirus en particular.

Existen diferentes ensayos de amplificación y detección de genoma de SARS CoV-2, de los que algunos se dirigen a dos o más genes de la nucleocapside, espiga o el gen de la ARN polimerasa.

La CDC recomienda la recolección de uno de los siguientes especímenes: muestra de hisopado nasofaríngeo, muestra de hisopo nasal de ambas fosas, hisopado de cornete medio nasal, hisopado orofaríngeo o muestra de saliva recolectada bajo supervisión.

Las pruebas de antígenos se pueden realizar rápidamente, por lo que son más accesibles que la mayoría de las pruebas NAAT, sin embargo, estas no pueden detectar virus en niveles tan bajos como las NAAT, la sensibilidad es mayor en la primera semana de síntomas.

6.8 MARCADORES INFLAMATORIOS EN COVID-19

COVID-19 grave y otras enfermedades críticas tienen una fisiopatología común que implica activación inflamatoria masiva, en este caso, en respuesta a la infección

Durante la detección, seguimiento y tratamiento de la COVID-19, se identificaron parámetros de laboratorio han sido sugeridos para estratificaciones de riesgo, así como

la detección oportuna de la progresión de la enfermedad. Estas pruebas se han utilizado para demostrar el estado hiperinflamatorio en relación con el pronóstico.

Con base en la fisiopatología de COVID-19 grave, que implica el estado hiperinflamatorio antes mencionado, cascada de coagulación y afección multiorgánica, varios biomarcadores que representan estas condiciones y que han tenido impacto en el manejo oportuno de pacientes son: proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, dímero D, IL-6, TNF, deshidrogenasa láctica (DHL), albumina, tiempos de coagulación, linfocitos, plaquetas ferritina, CPK, troponinas, creatinina, etc. (Tabla 3)

Marcador	Utilidad
PCR	Biomarcador sensible para la inflamación. Sintetizada por hígado. Puede estar elevada en casos de coinfección.
Dímero D	Marcador asociado con eventos tromboticos, asociado a gravedad y mortalidad. Sugiere un estado de hipercoagulabilidad.
DHL	Elevada por daño tisular y relacionada con el grado de compromiso pulmonar
Ferritina	Marcador de inflamación asociado a casos de infección. Refleja activación de sistema monocítico-macrofago
Albumina	La inflamación sistémica aumenta la permeabilidad vascular sistémica, por lo que se desplaza a espacio extravascular.

Tabla 3. Marcadores inflamatorios de utilidad en COVID-19

La utilidad de los biomarcadores para la predicción de la enfermedad y la respuesta al tratamiento así como su aplicabilidad en la práctica clínica sigue siendo conceptual.

6.9 PROCALCITONINA EN COVID-19

La procalcitonina es una proteína que consta de 116 aminoácidos y es el péptido precursor de la calcitonina, liberada por las células parafoliculares de la tiroides. La síntesis de procalcitonina se presenta en diferentes estados inflamatorios, por lo tanto, en ausencia de inflamación sistémica, su síntesis se limita a células neuroendocrinas tiroideas y no se libera hasta que se transforma en su forma madura; así, los valores fisiológicos se muestran en menos de 0.05 ng/ml, con elevación entre 2 a 6 horas posterior al estímulo inflamatorio.

Cuando la infección sistémica es ocasionada por un agente bacteriano, la síntesis de procalcitonina se induce casi en todos los tejidos y se libera a nivel sistémico. La síntesis se lleva a cabo debido a la liberación de endotoxinas, citocinas, como en TNF, IL-1, IL-6

Sin embargo, la síntesis de procalcitonina no se induce en la mayoría de las infecciones virales, la falta de producción se debe a citocinas y macrófagos liberados en las infecciones virales que inhiben la producción de TNF, predominantemente el interferón gamma. Estudios internacionales han identificado que altos niveles de citocinas presentes en la infección por COVID 19 causan que la procalcitonina pueda estar elevada en este estado hiperinflamatorio en ausencia de un patógeno bacteriano.

El SDRA es clínicamente la complicación grave más importante en COVID 19, por lo que procalcitonina puede ser predictiva de hiperinflamación y desarrollo del mismo. Se ha propuesto entonces, usar la procalcitonina como un indicador temprano de probable deterioro clínico, ya que se ha mostrado que en pacientes hospitalizados con COVID-19 con infecciones graves tienen niveles más altos.

Lippi et. al., informaron que los niveles de procalcitonina se pueden quintuplicar en casos severos y apoyaron la opinión de que cualquier aumento considerable en los niveles basales de procalcitonina reflejan el inicio de una fase crítica de la infección viral, por lo que pueden usarse como marcador pronóstico rápido de evolución crítica, deterioro del cuadro clínico e incluso mortalidad.

Llu et al, revelaron que los niveles superiores a 0.07 ng/dL con un área bajo la curva de 0.812, con sensibilidad y especificidad de 73.1 y 83.4 %, respectivamente, para la predicción de mortalidad se puede considerar en práctica clínica de rutina junto con otros biomarcadores y cuadro clínico.

Un estudio retrospectivo en Wuhan, China, demostró que los valores elevados de PCT se relacionaron con un riesgo cinco veces mayor de presentar COVID-19 grave. Los

resultados mostraron que los niveles de PCT medidos fueron aproximadamente cuatro veces más altos en pacientes graves y hasta ocho veces mayor en pacientes críticos, aumentando a medida que la enfermedad empeoraba, ($p < 0.05$)

Un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico en Reino Unido informó un aumento de la PCT relacionada con la gravedad de la enfermedad, y formuló la hipótesis de que esto podría reducir la utilidad de la PCT como marcador de infección bacteriana. En est cohorte, los pacientes con valores al ingreso < 0.25 ng/dL tenían menos posibilidades de tener coinfección, concluyendo que la PCT puede no ser un indicador confiable de infección bacteriana en enfermedades virales graves con niveles elevados de IL-6.

Kirby Tong-Minh y cols realizaron un estudio de cohorte unicéntrico que incluyó 477 pacientes, de los cuales 105 presentaron enfermedad crítica y tenían niveles más altos de PCT, tomando en cuenta un valor de corte más bajo de 0.25 ng/dL, que resulto en una especificidad del 95%. Con base en estos hallazgos, determinaron que los niveles elevados de PCT están asociados a mayor probabilidad de ingreso a UCI (13%) y mortalidad (18%).

7 DEFINICION DEL PROBLEMA

Los biomarcadores han demostrado gran utilidad en la práctica médica durante la pandemia de COVID-19 desde su inicio, debido a que su presencia alterada se asocia a la presentación clínica y la progresión a la gravedad de la enfermedad. La procalcitonina es un marcador relacionado mayormente en infecciones bacterianas por lo cual se ha desestimado su importancia como marcador en infecciones virales por los mecanismos fisiopatológicos de su síntesis.

Aunque los valores de procalcitonina en la mayoría de los pacientes con COVID-19 pueden ser bajos, estos parecen aumentar con la gravedad de la enfermedad debido al estado hiperinflamatorio propio de la misma, que en muchos de los casos tienen desenlace fatal.

Existe aún, escasa información del valor pronóstico de la procalcitonina en relación a gravedad y mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV2. En nuestra población donde la mortalidad hospitalaria llegó a ser de un 70-50% no se ha descrito aun su impacto pronóstico relacionado a severidad de la enfermedad y mortalidad.

8 JUSTIFICACION

La determinación de biomarcadores en la infección aguda por SARS CoV-2 demostró que tiene utilidad en la toma de decisiones clínicas, así como valor pronóstico. Debido a la necesidad de optimizar la atención de los pacientes con COVID-19, la toma de biomarcadores auxiliares para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico está justificado ya que conlleva acciones como manejo temprano avanzado de la vía aérea, uso de esteroides e incluso actualmente de antiretrovirales.

No existe información del valor pronóstico de severidad y mortalidad de la procalcitonina en pacientes con infección por SARSCoV2. En nuestra población, donde la mortalidad previamente descrita ha sido de hasta 50% en pacientes hospitalizados, conocer la utilidad de dicho marcador podría apoyar el ajuste de tratamientos más intensivos en pacientes con riesgo alto de progresión de la enfermedad. Es por ello que se busca establecer la fiabilidad de la prolactina como marcador pronóstico de gravedad y mortalidad.

9 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es la procalcitonina al ingreso hospitalario en pacientes con infección por SARS-CoV2 un marcador pronóstico de mortalidad?

10 HIPOTESIS

H1: Los niveles elevados de procalcitonina al ingreso hospitalario de pacientes con infección por SARSCoV2 se relacionan con mayor mortalidad en comparación con pacientes con niveles normales o bajos.

H0: Los niveles elevados de procalcitonina al ingreso hospitalario de pacientes con infección por SARSCoV2 no relacionan con mayor mortalidad en comparación con pacientes con niveles normales o bajos.

11 OBJETIVOS

Objetivo primario: Determinar el valor pronóstico de la procalcitonina al ingreso hospitalario en pacientes con infección por SARSCoV2 en relación a mortalidad.

Objetivos secundarios

- Determinar el valor pronóstico de la procalcitonina al ingreso hospitalario en pacientes con infección por SARS-CoV2 en relación a gravedad de la infección por SARS-CoV2.
- Determinar la correlación de la procalcitonina con otras variables relacionadas a mortalidad al ingreso hospitalario en pacientes con infección por SARSCoV2.

12 METODOLOGÍA

Se trata de un estudio retrospectivo observacional en pacientes con infección por SARSCoV2 de mayo a diciembre de 2020 atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes.

12.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con infección por SARS-CoV2 diagnosticada por PCR
2. Pacientes con determinación de procalcitonina a su ingreso hospitalario

12.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con infección por VIH
2. Pacientes con infecciones bacterianas al ingreso hospitalario
3. Pacientes embarazadas

12.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes con información incompleta en el expediente

Se realizó una revisión de expedientes con la determinación de las siguientes variables:

Variable	Definición	Codificación	Tipo de variable
Mortalidad	Desenlace, presencia de muerte	0=vivo 1=muerto	Cualitativa nominal
Severidad (SDRA)	Leve Moderado Grave	1: leve 2: moderado 3: grave	Cualitativa ordinal
PCR	mg/dL		Cuantitativa discreta
Ferritina	ng/ml		Cuantitativa discreta
Dimero D	mcg/ml		Cuantitativa discreta
Linfocitos	$\times 10^3/uL$		Cuantitativa discreta
Neutrófilos	$\times 10^3/uL$		Cuantitativa discreta
Plaquetas	$\times 10^3 uL$		Cuantitativa discreta
Fibrinógeno	mg/dL		Cuantitativa discreta
Troponina I	ng/dL		Cuantitativa discreta
Creatinina	mg/dL		Cuantitativa discreta
Albumina	g/dL		Cuantitativa discreta
Deshidrogenasa Láctica (DHL)	UI/L		Cuantitativa discreta

Tabla 4. Variables

Se realizó una descripción de las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y determinación de frecuencias de las variables cualitativas. Se realizaron pruebas de distribución normal. Para la determinación del punto de corte de procalcitonina con mayor sensibilidad y especificidad para mortalidad se realizará curva de ROC. Se llevó a cabo un análisis univariado de los diversos marcadores pronósticos previamente conocidos relacionados a severidad y mortalidad, además de pruebas de correlación de Sperman y Pearson. Se realizó un análisis multivariado por regresión logística.

13 RESULTADOS

Se revisaron 564 expedientes de pacientes con diagnóstico de infección por COVID de mayo a diciembre de 2020, de los cuales se excluyeron 33 debido a que no se contaba con procalcitonina inicial, eran pacientes con infección por VIH, pacientes embarazadas o con infección bacteriana identificada al ingreso hospitalario. Al final, se evaluaron 531 pacientes en el estudio. (Figura 5)

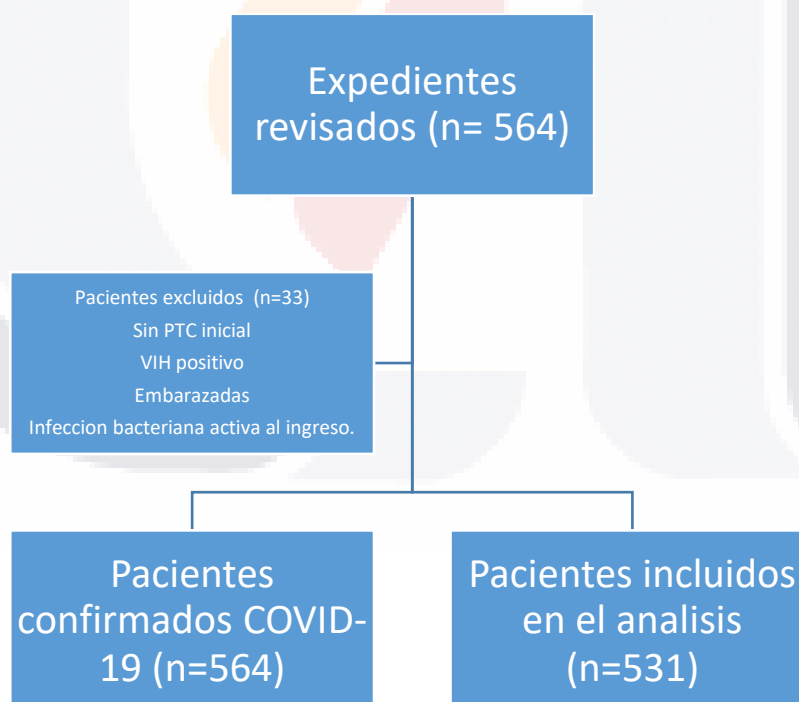


Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes incluidos

13.1 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION

Se incluyeron 531 pacientes en el análisis, de los cuales 307 fueron de género masculino y 224 de género femenino, mediana de edad de 60 años, con un rango mínimo de 15 años y máximo de 94 años.

Las comorbilidades con más prevalencia en la población estudiada fueron diabetes, en 38% (n=203) e hipertensión arterial sistémica en 42.9% (n=228)

El resto de características se describen en la Tabla 5 y Tabla 6.

Característica	(n=) 531	%
Edad (años), mediana	60	Min 15-max 94
Género (masculino)	307	57.8
Diabetes	203	38.2
Hipertensión	228	42.9
Complicaciones cardiovasculares	68	12.8
Complicaciones pulmonares	27	5%
Enfermedad renal crónica	23	4.3
Tabaquismo	109	20.5
IMC mediana	29.2	Min 13.8- Max 66.5
IMC clasificación		
Normal	100	18.8
Sobrepeso	194	36.5
Obesidad (1-3)	229	43.1
CORADS		
1-2	17	3.3
3	34	6.4
4	63	11.8
5	417	78.5
SDRA		
Leve	168	31.6
Moderado	163	30.6
Grave	282	53.1
Días de estancia intrahospitalaria, mediana	9	Min 1-max 72
Días de estancia COVID/Medicina Interna, mediana	7	Min 1-max 66
Ventilación mecánica invasiva	292	54.9

Defunción	235	44.2
IRA	154	65.5
Choque séptico	30	12.7
NAV	53	22.5

Tabla 5. Características generales de los pacientes.

Característica	Mediana	Rango min-máx.
pO2 mmHg	58	16-252
FiO2 %	58	21-100
PaFiO2 mmHg/%	158	26.6-509
Fibrinogeno mg/dL	563	66.1-5469
Troponina I	0.012	0.012-55.7
Linfocitos cdl/mm3	1.03	0.07-5.6
Neutrófilos	9.3	0.45-91.9
Plaquetas	256 000	10 000-778 000
PCR	181.1	5-709
Procalcitonina	0.22	0.01-40
Creatinina	0.9	0.2-19.1
Albumina	3.3	1.6-4.7
DHL	436	44-15448

Tabla 6 Características generales de laboratorio de los pacientes

El resto de características, como las comorbilidades asociadas, se encuentran en el apartado de ANEXOS (Anexo A)

13.2 PROCALCITONINA

En el estudio de la procalcitonina, se analizó el valor inicial al ingreso hospitalario de la población en estudio, medida en ng/ml.

Se obtuvo una mediana de 0.22 ng/ml, con un rango mínimo de 0.01 y máximo de 40. Para la determinación del punto de corte de procalcitonina con mayor sensibilidad y especificidad para mortalidad se realizará curva de ROC, donde el punto de corte fue 0.22, con una sensibilidad de 56% y una especificidad de 43%, con un área bajo la curva de 0.573.

El riesgo de mortalidad para el corte de 0.22 fue RR 1.47 (IC 95% 0.82-2.62), p NS.

Posteriormente, se realizaron cuartiles, los cuales fueron:

- 0.1 - 0.09
- 0.091 - 0.22
- 0.23 - 0.62
- 0.63-40

Se revisaron todos los rangos de valores en relación a mortalidad, siendo el punto de corte de 0.62 ng/ml el más significativo, ya que presentó un RR 1.6 (IC 95% 1.07-2.38), p 0.020.

A partir de este punto de corte, se estudiaron las características de los pacientes en dos puntos de corte: <0.62 y >0.62. En el caso de las características de laboratorio, se obtuvieron medianas, obteniéndose una distribución anormal, a través de una prueba con Kolmogorov/Smirnov.

En el grupo de procalcitonina mayor de 0.62 ng/dL resaltó un aumento de pacientes de género masculino (p: 0.044), mayor número de pacientes con diabetes (p: 0.011), menor frecuencia de obesidad (0.024) y mayor enfermedad renal crónica (0.001), este último con conocimiento de que en el contexto de estos pacientes, existe una elevación crónica y moderada, sobre todo en aquellos en tratamiento de sustitución renal.

El resto de características se encuentran en la Tabla 7.

Característica	Procalcitonina <0.62 (n=401)	Procalcitonina >0.62 (n=130)	P
Edad (años), mediana	60 años (IQR 46-71)	60 años (IQR 48-71)	0.94
Género (masculino)	222 (55.4%)	85 (65.4%)	0.044
Diabetes	141 (35.3%)	62 (47.7%)	0.011
Hipertensión	164 (40.9%)	64 (49.2%)	0.095
Complicaciones cardiovasculares	48 (12%)	20 (15.4%)	0.31
Complicaciones pulmonares	19 (4.7%)	8 (6.2%)	0.52
Enfermedad renal crónica	7 (1.8%)	16 (12.3%)	0.0001
Tabaquismo	79 (19.8%)	30 (23.1%)	0.42
Obesidad	184 (45.9%)	45 (34.6%)	0.024
CORADS			0.004
< 3	9 (2.3%)	8 (6.1%)	
3	18 (4.5%)	15 (11.5%)	

4	51 (12.8%)	11 (8.5%)	
5	322 (80.5%)	96 (73.8%)	
SDRA			0.008
Leve	137 (34.2%)	32 (24.8%)	
Moderado	132 (32.9%)	33 (25.6%)	
Grave	79 (19.7%)	40 (31%)	
Días de estancia intrahospitalaria, mediana	10 (IRQ 5-17.5)	9 (IQR 5-16)	0.53
Ventilación mecánica invasiva	210 (52.4%)	82 (63.1%)	0.03
Defunción	166 (41.4%)	69 (53.1%)	0.02

Tabla 7 Características por grupo de procalcitonina.

En cuanto a las características de laboratorio, el grupo de procalcitonina mayor de 0.62 ng/ml, se presentó una mediana mayor para los valores de troponina I (p: 0.001), ferritina mediana (p 0.01), dímero-D (p 0.001) y PCR (p 0.001). (Tabla 8)

Característica	<0.62 Mediana (IQR)	>0.62 Mediana (IQR)	P
Edad	60 (48-71)	60 (46.7-71)	0.94
IMC	29.4 (26.3-33.1)	27.6 (23.8-31.9)	0.036
Días de hospitalización	9 (5-16)	10 (5-17.7)	0.40
PaFiO2 mmHg / %	190 (117-261)	162 (88.3-2689)	0.21
Fibrinógeno mg/Dl	563 (481-642)	578 (472-677)	0.39
Troponina I	0.012 (0.012-0.037)	0.04 (0.01-0.13)	0.0001
Ferritina	481 (240-909)	724 (291-1430)	0.01
Dimero D	1239 (663-2477)	2088 (472-677)	0.001
Linfocitos cdl/mm3	1040 (760-1510)	940 (570-1370)	0.033
Neutrófilos	8630 (6190-12 100)	11 370 (8460-15192)	0.0001
Plaquetas	264 000 (205 000-332 000)	240 000 (179 000-318 000)	0.061
PCR	168 (64-242)	228 (126-295)	0.0001
Creatinina	0.8 (0.6-1.1)	1.4 (0.8-2.6)	0.0001

Albumina	3.4 (3.0-3.7)	3.2 (2.65-3.55)	0.0001
DHL	428 (324-585)	461 (312-690)	0.15

Tabla 8 Características de laboratorio por grupo de procalcitonina

13.3 MORTALIDAD

Se reportaron 235 defunciones. En el grupo de procalcitonina >0.62 ng/ml se reportaron 69 (24.9%) defunciones, un RR 1.6 (IC 95% 1.07-2.38), p 0.020. Puntos de corte como >0.47 y >0.9 fueron también significativos. La edad >60 años, la linfopenia y la hiperferritinemia resultaron las variables con mayor significancia relacionadas a la mortalidad, en el análisis univariado. (Tabla 8)

Variable	Defunciones (n 235)	RR	IC 95%	P
Procalcitonina				
0.47	83 (35.3 %)	1.50	1.03-2.17	0.032
>0.62	69 (24.9%)	1.60	1.07-2.38	0.020
>0.9	57 (24.3 %)	1.57	1.02-2.41	0.036
>2.1	27 (11.5%)	1.34	0.76-2.37	0.30
Masculino	152 (60.4 %)	1.21	0.83-1.71	0.27
Diabetes	94 (40 %)	1.38	0.80-1.6	1.61
Hipertensión arterial sistémica	110 (48.8 %)	1.32	0.93-1.87	0.10
Tabaquismo	53 (22.6 %)	1.2	0.81-1.88	0.32
IMC	106 (45.1%)	1.15	0.81-1.63	0.41
Edad > 60 años	148 (63 %)	2.47	1.70-3.44	0.0001
Enfermedad renal crónica	13 (5.6 %)	1.68	0.72-3.99	0.22
Linfocitos <1000	123 (52.3 %)	1.46	1.03-2.06	0.031
Dimero D	159 (67.9%)	1.42	0.99-2.04	0.53
Ferritina >1000	75 (45.2 %)	1.77	1.17-2.67	0.006
PCR >75	165 (71 %)	0.99	0.67-1.45	1.0
Fibrinógeno	139 (65 %)	0.60	0.40-0.90	0.013

Tabla 9 Análisis univariado de procalcitonina y mortalidad

Sin embargo, en el análisis multivariado, solo la edad mayor de 60 años tuvo significancia (p: 0.0001), no así la procalcitonina (p: 0.48) (Tabla 10)

Variable	R-R	IC	P
Procalcitonina	1.21	0.70-2.07	0.48
Linfocitos	1.23	0.78-1.93	0.35
Ferritina	1.51	0.95-2.40	0.075
Fibrinógeno	0.68	0.42-1.1	0.12
Edad >60 a	2.68	1.71-4.21	0.0001

Tabla 10 Análisis multivariado procalcitonina y mortalidad

13.4 . VENTILACION MECANICA

Del total de pacientes en el análisis, 292 (55%) recibieron ventilación mecánica invasiva. Dentro de los factores de riesgo para requerir ventilación mecánica se encontraron nivel de procalcitonina >0.62 (p 0.033), de igual manera, hipertensión arterial (p: 0.010), edad >60 años (p 0.0001), linfopenia (p 0.007) e hiperferritinemia (p 0.08) (Tabla 11)

Variable	Ventilación mecánica (n 292)	RR	IC 95%	P
Procalcitonina >0.62	82 (28 %)	1.55	1.03-2,33	0.033
Masculino	169 (57.9 %)	1.0	0.71-1.42	0.97
Diabetes	115 (39,4%)	1.10	0.77-1.57	0.57
Hipertensión arterial sistémica	140 (47.9 %)	1.58	1.11-2.24	0.010
Tabaquismo	64 (21.9%)	1.19	0.78-1.83	0.40
IMC	123 (42.1 %)	0.91	0.64-1.29	0.60
Edad >60	174 (59.6 %)	2.19	1.55-3.11	0.0001
Enfermedad renal crónica	15 (5.2 %)	1.56	0.65-3.7	0.31

Linfocitos >1000	153 (52.4 %)	1.61	1.14-2.27	0.007
Dimero D >1000	197 (67.7 %)	1.50	0.05-2.15	0.025
Ferritina >1000	89 (43.6 %)	1.74	1.15-2.63	0.008
PCR >75	211 (73.3 %)	1.20	0.82-1.77	0.33
Fibrinógeno >500	183 (68,5 %)	0.79	0.52-1.18	0.25

Tabla 11 Análisis univariado de factores de riesgo para requerir ventilación mecánica

Sin embargo en el análisis multivariado solo la edad mayor de 60 y la hiperferritinemia continuó siendo significativas de manera independiente. (Tabla 12)

Variable	R-R	IC	P
Procalcitonina	1.23	0.73-2.05	0.42
Linfocitos	1.35	0.89-2.06	0.15
Ferritina	1.62	1.05-2.50	0.026
HAS	1.08	0.69-1.68	0.72
Edad >60	2.54	1.62-3.97	0.0001
Dimero D	1.00	0.64-1.55	0.98

Tabla 12 Análisis multivariado de factores de riesgo para requerir ventilación

11 NEUMONIA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Del total de pacientes en el análisis, 168 (32%) desarrollaron neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Dentro de los factores de riesgo analizados para la presentación de una NAV se encontró que la procalcitonina no tuvo significancia (p 0.29) (Tabla 13)

Variable	Neumonía (n 171)	RR	IC 95%	P
Procalcitonina >0.62	46 (27.4 %)	1.25	0.82-1.90	0.29

Masculino	99 (58.9 %)	1.06	0.73-1.55	0.72
Diabetes	65 (38.7 %)	1.02	0.70-1.49	0.90
Hipertensión arterial sistémica	81 (48.2 %)	1.36	0.94-1.97	0.095
Tabaquismo	40 (23.8 %)	1.32	0.85-2.05	0.21
IMC	68 (40.5 %)	0.85	0.58-1.23	0.40
Edad >60	94 (56 %)	1.35	0.93-0.94	0.10
Enfermedad renal crónica	6 (3.6 %)	0.74	0.28-1.93	0.54
Linfocitos <1000	94 (56 %)	1.68	1.16-2.43	0.005
Dimero D	108 (64.7 %)	1.08	0.74-1.58	0.68
Ferritina >1000	57 (46.7 %)	1.76	1.14-2-72	0.010
PCR >75	123 (74.5 %)	1.24	0.82-1.92	0.30
Fibrinógeno >500	115 (73.7 %)	1.25	0.81-1.92	0.30

Tabla 13 Análisis univariado de factores de riesgo para neumonía asociada a ventilación

La linfopenia (p: 0.005) y la hiperferritinemia (p 0.010), continuaron siendo significativas de manera independiente en el análisis multivariado. (Tabla 14)

Variable	RR	IC	p
Linfocitos	1.61	1.04-2.49	0.031
Ferritina	1.71	1.10-2.66	0.016
HAS	1.22	0.79-1.89	0.36

Tabla 14 Análisis multivariado de procalcitonina y neumonía asociada a la ventilación mecánica

Los microorganismos encontrados en los casos de neumonía asociada a la ventilación mecánica durante el estudio fueron diversos, el más común fue el *Acinetobacter baumannii* seguido de la *Pseudomonas aureoginosa*. (Tabla 15)

Microorganismo aislado	Número de casos: 171
Serratia	7 (4.0 %)
Klebsiella sensible	18 (10.5%)
<i>Pseudomonas Aureginosa</i> sensible	40 (23.5%)
<i>Pseudomonas Aureginosa</i> resistente	1 (0.58%)
E. Coli sensible	1 (0.58%)
Enterococo faecalis	1 (0.58%)
E. coli BLEE	7 (4.0%)
Acinetobacter baumannii	55 (32.1%)
Stenotrophomona	17 (9.9%)
E. Cloacae	10 (5.8%)
S. Aureus	4 (2.3%)
S. Pneumonie	2 (1.1%)
Klebsiella Pneumonie MDR	4 (2.3%)
Acinetobacter Iwoffi	2 (1.1%)
S. Epidermidis	1 (0.58%)
Proteus Mirabilis	1 (0.58%)

Tabla 15 Microorganismos aislados en neumonía asociada a la ventilación.

14 DISCUSIÓN

México fue un país con alta incidencia de infecciones por COVID-19 y se asoció a alta mortalidad. Existen diversos reportes de factores asociados a mortalidad, en nuestro estudio teníamos como objetivo determinar la relación de los diversos valores de procalcitonina y la mortalidad. Con base en un punto de corte de 0.62ng/dL resultante de nuestro análisis, se encontró un riesgo aumentado de mortalidad, además de otros factores como la hiperferritinemia, linfopenia y edad mayor a 60 años. Sin embargo, en el análisis multivariado, la procalcitonina no mostró ser un factor de riesgo independiente, persistiendo solo la edad >60 años como factor de riesgo independiente

La procalcitonina mostró también, ser un factor de riesgo en análisis univariado para el requerimiento de ventilación mecánica, sin embargo nuevamente perdió su significancia en el análisis multivariado. Para la presentación de NAV no fue significativa; esto probablemente secundario a la elevación propia de la procalcitonina en casos de infección activa, principalmente bacteriana.

Con estos hallazgos, podemos determinar que en nuestra población la procalcitonina no fue un factor de riesgo independiente predictor para mortalidad, requerir ventilación mecánica ni desarrollar neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Hasta el momento, no existen estudios suficientes que avalen a la procalcitonina como un marcador fiable de mortalidad y gravedad de la enfermedad, por lo que no ha sido incluido dentro de los protocolos y clasificaciones de gravedad ni pronósticas.

Los hallazgos, en comparación con otros estudios en los que procalcitonina tuvo una sensibilidad y especificidad similar a la de este estudio, la procalcitonina sí pareció un biomarcador pronóstico prometedor de evolución crítica en COVID-19, incluso en mortalidad.

Un metanálisis publicado en 2022 en Inglaterra, demostró predicción precisa de la procalcitonina para la mortalidad y gravedad de pacientes con COVID-19, incluyendo 13,154 pacientes de 32 estudios. Demostraron que la procalcitonina predice mortalidad (AUC=0.83, SEN 0.83 y SPE 0.69) y gravedad del cuadro (AUC= 0.78, SEN 0.73 y 0.74), sugiriendo valor de corte de procalcitonina 0.1 ng/ml para predecir mortalidad y gravedad al momento del ingreso, ofreciendo incluso tratamiento intensivo temprano. Aunque la metodología es diferente a la de este estudio, el número de pacientes por demás superior consolida mucho más su estudio.²⁵

Sibtain Ahmed et al, un estudio de la India, realizaron un análisis de 52 estudios que informaron una asociación significativa entre la procalcitonina y la gravedad del cuadro y, dentro de su propio estudio, con valores de procalcitonina superiores a 0.07 ng/dl, con sensibilidad de 73.1 y especificidad de 84.4%, estimaron que la procalcitonina en predicción de la mortalidad se puede considerar en la práctica clínica de rutina junto con otros marcadores y cuadro clínico.²⁶

Otro estudio realizado en China en 2020 por Rui Hua et al, retrospectivo con 95 pacientes, encontró que los niveles medidos de procalcitonina fueron $0,05 \pm 0,05$ ng/ml en el grupo SDRA moderado, de $0,23 \pm 0,26$ ng/ml en el grupo grave y $0,44 \pm 0,55$ ng/mL en el grupo crítico, lo anterior con la clasificación de gravedad de la OMS. Los niveles séricos de procalcitonina aumentaron en medida que la enfermedad empeoraba. Comparado

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

con el presente estudio, tuvo una (n=) menor, además de no realizarse análisis multivariado, sin embargo, el presente sin significancia como marcador independiente.²⁷

Otra diferencia importante, es que el estudio de Rui Hua se realizó medición en serie de procalcitonina en 38 pacientes dentro de los primeros 3 días de admisión, durante la estancia y 7 días antes del alta, mostrando que los niveles disminuyeron con la recuperación, con diferencia significativa entre los días 3 y 7. ²⁷

En nuestro estudio de acuerdo a la curva de ROC el punto de corte inicialmente fue ubicado en 0.22, sin embargo a diferencia de los estudios anteriormente comentados la sensibilidad y especificidad fue menor. Es probable que debido al número de pacientes a diferencia de otros estudios y a que se realizó una sola toma, no seriada y sin un protocolo previo ya que se trata de un estudio retrospectivo, pudieran ser las causas de estas diferencias.

Cabe señalar que la mortalidad fue elevada, superior al reportado en estos estudios, lo que pudo haber disminuido el poder del número de pacientes y es por ellos que se requieren número mayor.

A pesar de ello, parece ser que la procalcitonina puede ser un marcador pronostico prometedor en enfermedades virales donde se presente respuesta inflamatoria sistémica exagerada como lo es SARS CoV-2, por lo que este estudio, a la par de algunos otros publicados, tienen en similitud sus limitaciones debido al estado de emergencia que produjo la pandemia, pero que pueden realizarse nuevos estudios protocolizados donde se obtengan resultados favorables y con sustento clínico.

Finalmente los únicos marcadores que fueron consistentemente relacionados a mortalidad y ventilación mecánica fueron la edad mayor de 60 años y la hiperferritinemia, lo cual coincide con lo reportado en otros estudios como el de Chen Lin Lin et al en que encontraron que el nivel de ferritina elevado se encuentra asociado con empeoramiento de COVID-19. Este aumento y la tormenta de citocinas participan en el desarrollo de SDRA, encontrando niveles más altos en enfermedad grave, concordante con los hallazgos de nuestro estudio.²⁸

La principal limitación de este estudio es su diseño retrospectivo. La medición de procalcitonina se realizó en pacientes a su ingreso hospitalario sin tomar en cuenta aun la confirmación de infección por SARS-CoV-2 u otro proceso infeccioso activo, además de que no fue establecido un tiempo ideal para la toma de la misma, ni seguimiento en curva o seriada. El número de pacientes. Ya que la muestra se consideró a conveniencia de acuerdo a los casos presentados en dicho periodo.

Este estudio se realizó en una población que acudió a servicio de urgencias cuando aún no existían vacunas disponibles contra SARS-CoV-2

15 CONCLUSION

Procalcitonina no fue un factor de riesgo independiente con asociación a mortalidad en la población estudiada con COVID-19 en este estudio.

Se requieren más estudios, específicamente prospectivos y multicéntricos para validar a la misma como un marcador rentable en comparación con los ya definidos.



16 GLOSARIO

CORONAVIRUS: familia de virus RNA que causan diversas enfermedades, desde el resfriado común hasta Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), capaces de infectar animales y seres humanos.

COVID-19: sus siglas corresponden en inglés a Coronavirus Disease, y al año 2019. Enfermedad viral producida por SARS CoV-2.

EPIDEMIA: número de casos mayores a lo esperado en un área determinada, en un periodo específico.

NEUMONÍA ATÍPICA: infección pulmonar aguda ocasionada por agentes patógenos menos comunes, que presenta características clínicas y epidemiológicas diferentes a las típicas.

PANDEMIA: enfermedad ampliamente diseminada que se presenta al mismo tiempo en varios países o en todo el mundo.

PROCALCITONINA:

SARS CoV-2: virus RNA, causante de COVID-19.

VIGILANCIA: epidemiológica: instrumento de salud pública que consiste en la recopilación, análisis e interpretación sistemática y constante de datos, para utilizarlos en la planificación y ejecución de intervenciones de salud pública.

VIRUS: entidad infecciosa constituida por una cápside proteica y un genoma formado por RNA o DNA.

17 BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud. Comentarios del director general en la rueda de prensa sobre 2019-nCoV el 11 de febrero de 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis Timotius Ivan Hariyanto, M.D. a, Karunia Valeriani Japar, M.D. a, Felix Kwenandar, M.D. a, Vika Damay, M.D. a, Jeremia Immanuel Siregar, M.D. b, Nata Pratama Hardjo Lugito, M.D. b, Margaret Merlyn Tjiang, M.D. b, Andree Kurniawan, M.D. American Journal of Emergency Medicine 41 (2021) 110–119 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.076>
3. Procalcitonin Where Are We Now? Bachar Hamade, MD, MSc,a,b, David T. Huang, MD, MPH,c, Crit Care Clin 36 (2020) 23–40 <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.003>
4. INFORME INTEGRAL DE COVID-19 EN MÉXICO Número 08-2022 | 07 de septiembre de 2022
5. Gobierno del Estado de Aguascalientes 2022 – 2027 aguascalientes.gob.mx/coronavirus/
6. Organización Mundial de la Salud Orientaciones para la vigilancia de las variantes del SARS-CoV-2 Orientaciones provisionales 9 de agosto de 2021
7. Lamers, M.M., Haagmans, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 20, 270–284 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
8. Journal Article Fajgenbaum, David C. June, Carl H. Cytokine Storm 2020/12/02 New England Journal of Medicine 2255-2273 383 23.10.1056/NEJMra202613133264547 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2026131>
9. Kim, J.S., Lee, J.Y., Yang, J.W., Lee, K.H., Effenberger, M., Szpirt, W., Kronbichler, A., Shin, J.I. (2021). Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*, 11(1), 316–329. <https://doi.org/10.7150/thno.49713>.
10. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759–765. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2externalicon>
11. Prognostic Value of Serum Procalcitonin in COVID-19 Patients: A Systematic Review Sibtain Ahmed¹, Lena Jafri², Zahra Hoodbhoy³, Imran Siddiqui⁴ *Indian Journal of Critical Care Medicine* (2021): 10.5005/jp-journals-10071-23706
12. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19 Isabell Pink¹ · David Raupach¹ · Jan Fuge² · Ralf-Peter Vonberg³ · Marius M. Hoepfer² · Tobias Welte² · Jessica Rademacher² *Infection* (2021) 49:935–943 <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01615-8>

13. Cytokine Storm David C. Fajgenbaum, M.D., and Carl H. June, M.D N Engl J Med 2020;383:2255-73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131
14. Surviving the Rookie Virus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2): The Immunopathology of a SARS-CoV2 Infection Sheng Feng Tsai^{1,2}, Kang-Yun Lu^{2,3}, Hong-Meng Chuang⁴, and Ching-Ann Liu^{2,5,6}
15. Procalcitonin Is Not a Reliable Biomarker of Bacterial Coinfection in People With Coronavirus Disease 2019 Undergoing Microbiological Investigation at the Time of Hospital Admission Katharine A. Relph, ^{1,a} Clark D. Russell, ^{1,a} Cameron J. Fairfield, ^{2,a} Lance Turtle, ^{3,4} Thushan I. de Silva, ^{5,6} Matthew K. Siggins, ⁷ Thomas M. Drake, ² Ryan S. Thwaites, ⁷ <https://doi.org/10.1093/ofd/ofac179>
16. The cytokine storm and COVID-19 Biying Hu¹, Shaoying Huang², Lianghong Yin^{1*} doi: 10.1002/jmv.26232.
17. Shen, Y.; Cheng, C.; Zheng, X.; Jin, Y.; Duan, G.; Chen, M.; Chen, S. Elevated Procalcitonin Is Positively Associated with the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis Based on 10 Cohort Studies. *Medicina* 2021, 57, 594. <https://doi.org/10.3390/medicina57060594>
18. Elevated procalcitonin concentrations in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection Randeep S Heer , Amit KJ Mandal , Jason Kho, Piotr Szawarski, Peter Csabi, Dawn Grenshaw, Ian AL Walker and Constantinos G Missouri
19. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 Jae Seok Kim¹, Jun Young Lee¹, Jae Won Yang¹, Keum Hwa Lee², Maria Effenberger³, Wladimir Szpirt⁴, Andreas Kronbichler⁵, and Jae Il Shin² 2021; 11(1): 316-329. doi: 10.7150/thno.49713
20. Procalcitonin levels in COVID-19 patients Rui Hua,^{b,1} , Chaofei Hanc,¹ , Shiyao Pei ^{a,b} , Mingzhu Yina,^{b,*} , Xiang Chena *American Journal of Emergency Medicine* 41 (2021) 110–119 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.076>
21. Procalcitonin levels in COVID-19 patients Rui Hua,^{b,1} , Chaofei Hanc,¹ , Shiyao Pei ^{a,b} Mingzhu Yina,^{b,*} Xiang Chena,^b <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106051>
22. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department Kirby Tong-Minh^{1*} , Yuri van der Does¹ , Susanna Engelen¹ , Evelien de Jong² , Christian Ramakers³ , Diederik Gommers⁴ , Eric van Gorp^{5,6} and Henrik Endeman⁴ Tong-Minh et al. *BMC Infectious Diseases* (2022) 22:165 <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07144-5>
23. Cheng, Linlin; Li, Haolong; Li, Liubing; Liu, Chenxi; Yan, Songxin; Chen, Haizhen; Li, Yongzhe (2020). *Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, (), – . doi:10.1002/jcla.23618

24. Diario Oficial: SS. NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica. (2020). Recuperado 10 de abril de 2020, de Secretaría de Salud. website: https://comego.org.mx/normatividad/nom_017_ssa2.pdf
25. 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.
26. Ahmed S, Jafri L, Hoodbhoy Z, Siddiqui I. Valor pronóstico de la procalcitonina sérica en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática. Indio J Crit Care Med. 2021 enero; 25 (1): 77-84. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23706. PMID: 33603306; PMCID: PMC7874291.
27. Procalcitonin levels in COVID-19 patients Rui Hua,b,1 , Chaofei Hanc,1 , Shiyao Pei a,b , Mingzhu Yina,b,* , Xiang Chena,b,* a Department of Dermatology, the Hunan Engineering Research Center of Skin Health and Disease and Hunan Engineering Research Center of Gynecological Disease, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, P.R. China b National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, P.R. China c Department of Burn and Plastic Surgery, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, P.R. China
28. Cheng, Linlin; Li, Haolong; Li, Liubing; Liu, Chenxi; Yan, Songxin; Chen, Haizhen; Li, Yongzhe (2020). *Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, (), -. doi:10.1002/jcla.23618

18 ANEXOS

Característica	(n= 95)	%
Neoplasias	15	2.8
Enfermedades tiroideas	22	4.1
Enfermedades psiquiátricas	6	1.1
Enfermedades neurológicas	17	3.2
Enfermedades gastrointestinales	6	1.1
Hiperplasia prostática benigna	8	1.5
Enfermedades endocrinológicas	5	0.9
Enfermedades autoinmunes	9	1.6
VIH	4	0.7
Uso de drogas	1	0.01
No especificados	2	0.03

ANEXO A: Otras características de los pacientes.

Microrganismo aislado	n 102
E. Coli BLEE	39 (38.2%)
E. Feacalis	2 (1.9%)
Klebsiella pneumonie	6 (5.8%)
Klebsiella Oxytoca	1 (0.9%)
E. Coli sensible	13 (12.7%)
S. Marcsences	1 (0.9%)
E. Feacalis	1 (0.9%)
Klebsiella Oxytoc BLEE	5 (4.9%)
E. faecium	1 (0.9%)
Pseudomonas Aureginosa	9 (8.8%)
Stenotrophomona	1 (0.9%)
E. Cloacae	14 (13.7%)
S. Aureus	2 (1.9%)
Klebsiella Pneumonie BLEE	3 (2.9%)
Candida Tropicalis	3 (2.9%)
Acinetobacter Baumanii	1 (0.9%)

ANEXO B. Microrganismos aislados para infección de vías urinarias

Microorganismo aislado	n 51
S. Epidermidis	2 (3.9%)
Pseudomonas Aureginosa MDR	3 (5.8%)
Pseudomonas Aureginosa sensible	5 (4.9%)
Acinetobacter Baumanii	4 (7.8%)
Stenotrophomona sensible	8 (15.8%)
E. Coli sensible	2 (3.9%)
S. hominis	6 (11.7%)
Serratia	1 (1.9%)
Proteus Mirabilis	1 (1.9%)
Enterococo	1 (1.9%)
Acinetobacter Iwoffii	1 (1.9%)
Klebsiella Oxytoca	2 (3.9%)
Klebsiella Pneumonie	4 (7.8%)
E. Coli BLEE	7 (13.7%)
Enterobacter Cloacae	2 (3.29%)
Esfingomonas Paucimobilus	1 (1.9%)
S. Haemolitucus	1 (1.9%)ñ

ANEXO 3. Microorganismos aislados para infección asociada a catéter.



