



Procalcitonina: Utilidad clínica como marcador pronóstico en la evolución de covid-19

Procalcitonin: Clinical utility as a prognostic marker in the covid-19 evolution

Procalcitonina: utilidade clínica como um marcador prognóstico na evolução de covid-19

Nicole Jare Girón-Gallón ^I

giron-nicole5745@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-4622-6991>

Sussety Cristel Anchundia-Campuzano ^{II}

anchundia-sussety5021@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-5583-9765>

Nereida Josefina Valero-Cedeño ^{III}

nereida.valero@unesum.edu.ec
<http://orcid.org/0000-0003-3496-8848>

Correspondencia: giron-nicole5745@unesum.edu.ec

Ciencias de la salud
Artículo de revisión

***Recibido:** 28 de mayo de 2021 ***Aceptado:** 26 de junio de 2021 * **Publicado:** 05 de julio de 2021

- I. Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- II. Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- III. Licenciada en Bioanálisis, Magister en Biología, Mención Inmunología Básica, PhD. en Inmunología,, Carrera de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

La pandemia de la COVID-19 desafía a los sistemas de salud a nivel mundial que podrían beneficiarse de la información para tomar decisiones adecuadas ante los limitados recursos de salud. Por lo tanto, las organizaciones internacionales recomiendan la confirmación de laboratorio de todos los casos sospechosos que deben abordarse a tiempo y aislarse por razones de salud pública. Es por ello que, la procalcitonina ha sido catalogada un biomarcador útil para la detección temprana de complicaciones de la COVID-19. Es un marcador de infección con eficacia probada para distinguir entre enfermedades infecciosas y no infecciosas, que también determina la etiología de la infección y permite un diagnóstico precoz y un tratamiento dirigido. Esta investigación tiene como objetivo principal Analizar la utilidad clínica de la procalcitonina como marcador pronóstico de severidad en la evolución de la COVID-19 a través de un diseño documental de diferentes fuentes científicas indexadas como revistas. La metodología Se realizó una investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió determinar la utilidad clínica de la procalcitonina como marcador pronóstico de severidad en la evolución de COVID-19, los artículos seleccionados fueron de los últimos 5 años a partir del (2015-2020).Dentro de los resultados obtenidos cabe destacar que, la COVID-19 ha creado un impacto en la población mundial en tan poco tiempo afectando masivamente a EE. UU, Europa, y Latinoamérica destacando en primer lugar Brasil. Múltiples investigaciones han demostrado la asociación de altas concentraciones de procalcitonina en pacientes con COVID-19 como un biomarcador de la severidad de la enfermedad.

Palabras clave: Procalcitonina; Proteína C Reactiva; Interleucina. -6; COVID-19; Biomarcador.

Abstract

The COVID-19 pandemic challenges health systems worldwide that could benefit from information to make appropriate decisions in the face of limited health resources. Therefore, international organizations recommend laboratory confirmation of all suspected cases that should be addressed in time and isolated for public health reasons. That is why procalcitonin has been classified as a useful biomarker for the early detection of complications of COVID-19. It is an infection marker with proven efficacy to distinguish between infectious and non-infectious diseases, which also determines the etiology of the infection and allows early diagnosis and

targeted treatment. The main objective of this research is to analyze the clinical utility of procalcitonin as a prognostic marker of severity in the evolution of COVID-19 through a documentary design of different indexed scientific sources such as journals. The methodology A descriptive and exploratory documentary design investigation was carried out which allowed determining the clinical utility of procalcitonin as a prognostic marker of severity in the evolution of COVID-19, the selected articles were from the last 5 years from (2015-2020) Within the results obtained, it should be noted that COVID-19 has created an impact on the world population in such a short time, massively affecting the United States, Europe, and Latin America, highlighting Brazil in the first place. Multiple investigations have shown the association of high concentrations of procalcitonin in patients with COVID-19 as a biomarker of the severity of the disease.

Keywords: Procalcitonin; C Reactive Protein; Interleukin -6; COVID-19; Biomarker..

Resumo

A pandemia COVID-19 desafia os sistemas de saúde em todo o mundo que poderiam se beneficiar das informações para tomar decisões apropriadas em face dos recursos de saúde limitados. Portanto, as organizações internacionais recomendam a confirmação laboratorial de todos os casos suspeitos que devem ser tratados a tempo e isolados por razões de saúde pública. É por isso que a procalcitonina foi classificada como um biomarcador útil para a detecção precoce de complicações do COVID-19. É um marcador de infecção com eficácia comprovada para distinguir entre doenças infecciosas e não infecciosas, o que também determina a etiologia da infecção e permite o diagnóstico precoce e o tratamento direcionado. O objetivo principal desta pesquisa é analisar a utilidade clínica da procalcitonina como marcador prognóstico de gravidade na evolução do COVID-19 por meio de um desenho documental de diferentes fontes científicas indexadas, como periódicos. A metodologia Foi realizada uma pesquisa descritiva e exploratória de desenho documental que permitiu determinar a utilidade clínica da procalcitonina como um marcador prognóstico de gravidade na evolução do COVID-19, os artigos selecionados eram dos últimos 5 anos de (2015-2020). Pelos resultados obtidos, deve-se destacar que o COVID-19 impactou a população mundial em tão pouco tempo, afetando maciçamente os Estados Unidos, Europa e América Latina, com destaque para o Brasil em primeiro lugar. Várias investigações mostraram a associação de altas concentrações de procalcitonina em pacientes com COVID-19 como um biomarcador da gravidade da doença.

Palavras-chave: Procalcitonina; Proteína C-reativa; Interleucina -6; COVID-19; Biomarcador.

Introducción

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), es un trastorno respiratorio y sistémico causado por el síndrome respiratorio agudo severo del coronavirus 2 (SARS-CoV-2), y está causando actualmente un brote de proporciones pandémicas (1). Se considera una forma grave de neumonía que puede convertirse en síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y, a veces, se asocia con insuficiencia orgánica múltiple, que es la principal complicación de este virus respiratorio (2).

Esta investigación documental se enfoca en la procalcitonina y su utilidad clínica como marcador pronóstico en la evolución de COVID-19 en adultos mayores. Según Manrique y col., (3) la procalcitonina (PCT) es una proteína de 116 aminoácidos. La producción de esta proteína durante procesos inflamatorios está ligada a endotoxinas bacterianas y citocinas inflamatorias, que en los casos demostrados del coronavirus se activan durante una infección respiratoria. La sepsis es una enfermedad común en la Unidad de Cuidados Intensivos y se asocia con una morbimortalidad significativa. Las manifestaciones clínicas, hematológicas y bioquímicas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica inducida por infección (SIRS) no son específicas en un paciente crítico. La utilidad de la PCT en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con sepsis es actualmente objeto de mucho debate, diferentes estudios y trabajos metacéntricos, así como metaanálisis, arrojan resultados diferentes (4).

La importancia de este marcador en el diagnóstico de sepsis en pacientes ingresados en la UCI puede indicar la frecuencia con la que se producen niveles elevados de PCT (5) y así poder conocer por qué y en qué circunstancias la procalcitonina está elevada e identificar por qué los pacientes en la UCI desarrollan sepsis. Entonces la frecuencia de niveles elevados de PCT en pacientes con infecciones respiratorias como la COVID-19, es un dato de importante que permite determinar el número de casos de pacientes adultos mayores con infecciones respiratorias que sufren shock séptico y tienen niveles altos de procalcitonina y su valor pronóstico

Metodología

Diseño y tipo de estudio

Se realizó una investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió determinar la utilidad clínica de la procalcitonina como marcador pronóstico de severidad en la evolución de COVID-19. Según los autores Hernández, Fernández y Baptista (50) señalan que, es una serie de observaciones realizadas sobre un tema en particular que conducen a la definición de características relacionadas con el fenómeno observado. Incluye la descripción, registro, análisis e interpretación de la naturaleza presente, así como la composición o proceso de los fenómenos.

El diseño del estudio es documental, ya que facilita la selección y recopilación de información mediante la lectura crítica de documentos y material bibliográfico de diferentes fuentes de búsqueda.

Criterios de inclusión y exclusión

Dentro de los criterios de inclusión para la búsqueda de información se utilizaron bases de datos científicas enfocadas principalmente en revistas científicas en el campo de la salud como PubMed; Medline, Elsevier, Scielo y Google Scholar. Dentro de las palabras clave se consideraron los siguientes términos: “Procalcitonina” combinado con “marcador pronóstico en la evolución”, “Utilidad de procalcitonina” combinado con “marcador diagnóstico”, “Factores clínicos pronósticos” en “pacientes con COVID-19”. Los artículos seleccionados fueron de los últimos 5 años (2015-2020) y solo se seleccionaron publicaciones antiguas en autores precursores referentes al tema Procalcitonina.

Por otro lado, dentro de los criterios de exclusión se tuvieron en cuenta: personas de todas las edades con diagnósticos referentes al COVID-19.

Consideraciones éticas

La presente investigación se protegen los derechos de autor con respecto a la información proporcionada de los mismos siendo estos citados de manera correcta y precisando las fuentes bibliográficas en donde se encuentra lo referenciado.

Resultados

Situación epidemiológica global de la COVID-19

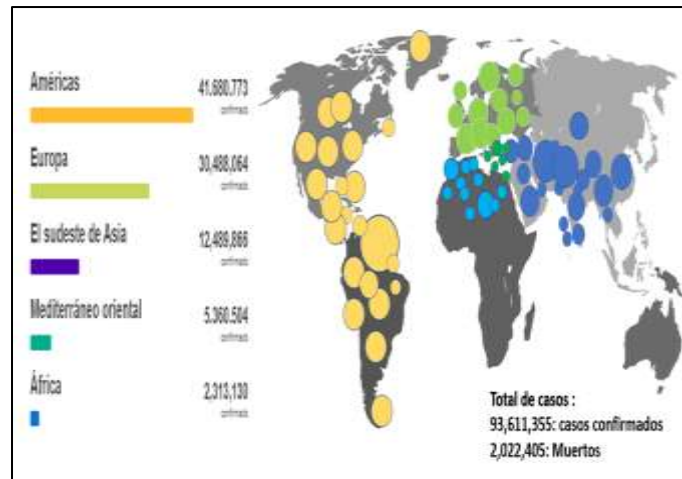
Según el Centro de China para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC de China) (43), la tasa total de muerte por COVID-19 se estima en un 3,46% en la actualidad. El tiempo medio de incubación de COVID-19 es de alrededor de 6,4 días con un rango de 0 a 24 días. El número de reproducción básico (R_0) de COVID-19 está inicialmente entre 2 y 3,5, independientemente de los diferentes modelos predictivos que sean más altos que el SARS y el MERS.

Chan y col., (51) informó en un estudio que seis miembros de la familia habían contraído COVID-19, pero ninguno de ellos tenía ningún contacto con sus mercados y animales, a pesar de que dos habían visitado el hospital. Según los CDC, el 58,3% de los casos de COVID-19 ocurren en su país, y el resto se importa de aquello. Cabe señalar que, Wuhan es la capital de la provincia china de Hubei con más de 14 millones de habitantes y un importante nudo de tráfico que amplía los contactos personales y aumenta la posibilidad de exportar pacientes a otros países.

Estados Unidos de America ha informado un total de 13,5 millones de casos de COVID 19 y más de 469.000 muertes, incluidas 4.000 muertes por día. La magnitud de esta pandemia no tiene precedentes y ningún otro grupo la ha sentido más agudamente que los propios hombres y mujeres, las mujeres que componen nuestra fuerza laboral de atención médica. En los Estados Unidos y México, donde el número de casos se encuentra entre los más altos del mundo, los trabajadores de la salud representan uno de cada siete casos, y estos dos países representan casi el 85% de todas las muertes por COVID-19 entre los trabajadores de la salud en la región (45).

En noviembre se notificaron más de 85.000 casos en China, el primero en Wuhan a finales de 2019. La OMS registró el pico de la epidemia en ese país a finales de enero y principios de febrero de 2020, y la incidencia disminuyó significativamente a principios de marzo (52). Según la OMS, para el 2 de noviembre del 2020, se habían registrado 46.840.783 casos en todo el mundo (53) (Figura 2).

Figura 1: Distribución global actual de la COVID-19.



Según la representación gráfica evidenciada, el continente americano actualmente es el más afectado por la COVID-19 con cifras elevadas de 41.680.773 casos confirmados, seguido del continente europeo con 30.488.064 contagios, continuando el Sudeste de Asia con 12.489,866, el Mediterráneo Oriental con 5.360.504 y finalmente África con 2.313.130 casos.

Por otro lado, en Ecuador para la fecha del 02 de noviembre del 2020, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador ha reportado (54) (Figura 1):

De los 169.562 casos confirmados

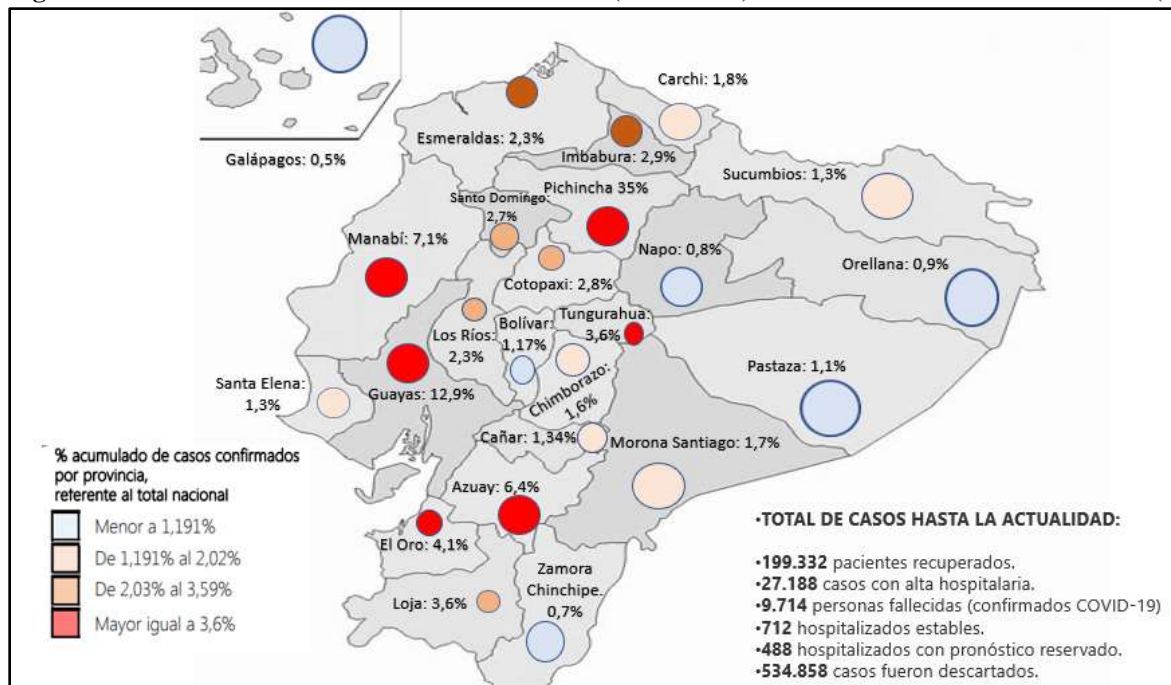
33% de casos son pacientes de 30 a 29 años, 27% de casos son pacientes de 20 a 29 años 22%, de casos son de 50 a 64 años, 22% de casos son de 40 de 49 años, 10% de casos son mayores a 65 años.

Hasta el momento, el Instituto Nacional de Investigaciones en Salud (INSPI) ha recolectado 811,969 muestras para COVID-19 RT-PCR, de las cuales 231,482 casos han sido confirmados mediante pruebas de PCR. Este indicador, actualizado diariamente, reporta el número acumulado de muestras tomadas para la prueba de RT-PCR en los laboratorios autorizados en Ecuador. Cabe señalar que cada persona puede tener más de una muestra durante el proceso de diagnóstico (54).

- 199.332 pacientes recuperados.
- 27.188 casos con alta hospitalaria.
- 9.714 personas fallecidas (confirmados COVID-19)
- 712 hospitalizados estables.

- 488 hospitalizados con pronóstico reservado.
- 534.858 casos fueron descartados.

Figura 2: Situación actual de la COVID-19 en Ecuador (17/01/2021). Fuente: Ministerio de Salud Pública (54).



Como se aprecia en la figura anterior las provincias mayores afectadas actualmente según Ministerio de Salud Pública (54) le corresponde en primer lugar a Pichincha con 35% de tasa de contagios, seguido de Guayas con 12,9% de casos reportados, Manabí con 7,1%, Azuay 6,4%, El Oro 4,1% y Tungurahua con 3,6%, para un total de 69,1% casos masivos y confirmados por prueba PCR de la COVID-19.

La situación de COVID-19 en Ecuador es realmente preocupante ya que día a día existe el aumento de casos y de decesos en el País siguiendo la interpretación anterior, en primer lugar esta Pichincha presentando el índice más alto de contagio según el Ministerio de salud pública en segundo la Provincia de Guayas siendo las más afectadas todas debidamente confirmadas por las entidades públicas.

Signos, síntomas y grados de severidad de la COVID-19

El espectro de enfermedades clínicas es un amplio; fiebre, tos y la dificultad para respirar fueron los signos y síntomas más comunes, pero es posible que no estén presentes, lo que dificulta la identificación del caso. Se han informado síntomas gastrointestinales y pérdida del gusto u olfato en casos leves; la falta de aire fue común en casos graves y fatales (55).

En los casos graves, se caracteriza por neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico, lo que por consecuencia provocan la muerte en aproximadamente el 3% de los infectados, aunque la tasa de mortalidad es del 4,48% y sigue aumentando (45).

Un estudio realizado por Huang y col., (56) en 41 pacientes hospitalizados por infección de COVID-19 revelaron síntomas de: fiebre (40 [98%] de 41 pacientes), tos (31 [76%]) y mialgia o fatiga (18 [44%]); los síntomas menos comunes fueron producción de esputo (11 [28%] de 39), dolor de cabeza (tres [8%] de 38), hemoptisis (dos [5%] de 39) y diarrea (uno [3%] de 38). La disnea se desarrolló en 22 (55%) de 40 pacientes (tiempo medio desde el inicio de la enfermedad hasta la disnea $8 \cdot 0$ días [IQR $5 \cdot 0$ - $13 \cdot 0$]). 26 (63%) de 41 pacientes tenían Linfopenia. Los 41 pacientes tenían neumonía con hallazgos anormales en la TC de tórax. Las complicaciones incluyeron síndrome de dificultad respiratoria aguda (12 [29%]), ARNemia (seis [15%]), lesión cardíaca aguda (cinco [12%]) e infección secundaria (cuatro [10%]). 13 (32%) pacientes ingresaron en UCI y seis (15%) fallecieron.

No obstante, basado en el hecho de que, en algunos casos, los síntomas gastrointestinales fueron la única manifestación, incluso antes del inicio de la fiebre y los síntomas respiratorios, esto indica que los profesionales de la salud deben estar atentos a este fenómeno al momento de evaluar a los pacientes y asesorar durante la pandemia actual.

Se abordaron 15 artículos dirigido a 2800 pacientes. La incidencia de síntomas gastrointestinales osciló entre el 3,0% y el 39,6%; un (7,5%) con diarrea, náuseas (4,5%), anorexia (4,4%) y vómitos (1,3%). Dolor abdominal (0,5%) y eructos / reflujo (0,3%). Estos síntomas pueden ser la primera manifestación de COVID-19, pero si reflejan un mejor o peor pronóstico sigue siendo un tema de debate. Se discute una posible asociación entre el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina en el tracto digestivo como una forma de entrada de virus (57).

Un estudio observacional, descriptivo y transversal en 74 pacientes confirmados por COVID-19 mostró que los signos y síntomas de los pacientes fueron: tos (60,0%), fiebre (34,5%) y disnea (21,8%). Los síntomas respiratorios fueron cuantitativamente predominantes, seguidos de

manifestaciones generales como astenia (18,2%), malestar general (7,3%) y artromialgia (5,4%) (55).

Por otro lado, Guzmán y col., (58) en su estudio dirigido a 25 pacientes reveló que, las manifestaciones clínicas mayor presentadas fueron: fiebre 84%, tos seca 84%, dificultad para respirar 56%, odinofagia 56%, secreción nasal 32%, dolor de cabeza 24%, dolor torácico 24%, diarrea 16%, mialgia 8% y fatiga 4%. Se encontraron enfermedades concomitantes en el 16% (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, cáncer, asma e hipotiroidismo). El 40% (10/25) de los casos requirió hospitalización y solo el 8% (2/25) requirió hospitalización en una unidad de cuidados intensivos (Tabla 1).

Tabla 1: Signos y síntomas de pacientes contagiados de la COVID-19.

Autor	Muestra	Resultados	
		Síntomas	Complicaciones
Huang y col., (56)	41 pacientes	Fiebre (98%), tos (76%), mialgia o fatiga (44%), cefalea (8%), diarrea (3%).	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (12 [29%]), Anemia 6 [15%], lesión cardíaca aguda (5 [12%]) e infección secundaria (4 [10%]).
Schmulson y col., (57) Guzmán y col., (58)	2825 pacientes	Diarrea (7,5%), náuseas (4,5%) anorexia (4,4%), vómitos (1,3%), dolor abdominal (0,5%), eructos (0,3%).	El 23% de los pacientes con síntomas gastrointestinales tenían una enfermedad grave o crítica.

Según los aportes literarios, los síntomas más comunes de la COVID-19 predomina la tos, la fiebre, la disnea y afecciones gastrointestinales, así mismo, la mayoría de los casos confirmados por la COVID-19 son casos leves con sintomatologías controlables, a diferencia de la pequeña población con mayores complicaciones respiratorias con requerimiento de soporte de ventilación mecánica. Analitos que contribuyen al diagnóstico y pronóstico de la COVID-19

La prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR o qRT-PCR si se cuantifica en tiempo real) es un método molecular para la detección y amplificación de ácidos nucleicos, es decir, material genético, ARN, muestras de SARS-CoV-2 en diversas áreas biológicas clínicas. Actualmente es el método de referencia para diagnosticar COVID-19 (60).

Se obtuvieron resultados positivos de RT-PCR para SARS-CoV-2 en muestras respiratorias y no respiratorias: orina, heces e incluso sangre. Las muestras de nasofaringe y orofaringe se utilizan con mayor frecuencia para diagnosticar COVID-19. Las muestras nasofaríngeas son más efectivas

(63% y 32%) según estudios de muestras nasofaríngeas recomendadas por los CDC, aunque las muestras orofaríngeas también son válidas y se utilizan con mayor frecuencia en China (61).

Los niveles séricos de IL-6 y PCR pueden evaluar eficazmente la gravedad de la enfermedad y predecir qué pacientes experimentarán complicaciones. Se puede predecir que los niveles de citocinas y reactivos de fase aguda aumentarán a medida que avanza la enfermedad si siguen el curso fisiológico esperado (62).

La respuesta inflamatoria juega un papel crítico en COVID-19, y la tormenta de citocinas inflamatorias va en aumento. La medición sérica de IL-6, proteína C reactiva y procalcitonina es un recurso económico que es fácil de replicar en el entorno. Este estudio sugiere el uso de estos reactivos como indicadores del desarrollo de complicaciones graves a medida que avanza la enfermedad (14).

La PCT distingue los patógenos bacterianos, incluidas las bacterias típicas y atípicas con un área bajo la curva de rendimiento del receptor (ROC) de 0,73 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,69 por 0,77). Un umbral de procalcitonina de 0,1 ng / ml resultó en una sensibilidad del 80,9% (IC del 95%, 75,3-85,7%) y del 51,6% (IC del 95%, 46,6%). -56,5%) especificidad para identificar un patógeno bacteriano. La procalcitonina distingue entre bacterias típicas y el grupo combinado de virus y bacterias atípicas con un área bajo la curva ROC de 0,79 (IC del 95%, 0,75-0,82).

Entre los métodos propuestos por Chen y col., (63) incluidos los estudios observacionales, informó que las pruebas de laboratorio inscribieron a 249 pacientes. La mayoría de los pacientes presentaban linfopenia, niveles elevados de biomarcadores relacionados con la infección (principalmente procalcitonina, velocidad de sedimentación globular, ferritina sérica y PCR) y un aumento de varias citocinas inflamatorias (incluido el factor de necrosis tumoral (TNF) $-\alpha$, interleucina (IL) -2R e IL- 6) (TABLA 3).

Tabla 3: Concentraciones séricas de interleucina-6, proteína c reactiva y procalcitonina en pacientes con COVID-19.

Autor	Muestra	Resultados		
		IL-6	PCR	PCT
Liu y col., (14)	141 pacientes	7 pg/ml	8 mg/dl	0.5 ng/ml
Chen y col., (63)	249 pacientes	-	12 mg/dl	0,58 ng/ml
Chen y col., (64)	799 pacientes	-	12,4 mg /dl	0,09 ng/ml
Wu y col., (65)	201 pacientes	6,29 pg/ml	6,65 mg/dl	-

Como se evidencia a través de diferentes estudios recopilados, los analitos contribuyen al diagnóstico certero de la COVID-19, inclusive, aporta beneficios al pronóstico de la evolución de la enfermedad lo que atribuye a la disminución de riesgos de sepsis, complicaciones respiratorias y un tratamiento efectivo. Además, la procalcitonina distingue las bacterias típicas, el grupo combinado de virus y bacterias atípicas. Por tanto, su relación con la enfermedad está altamente relacionada y se considera un biomarcador seguro como método diagnóstico del virus.

Asociación de los niveles de procalcitonina con la severidad de la COVID-19

La PCT es un péptido precursor de la calcitonina y forma parte de la cascada inflamatoria en la sepsis. Los niveles de procalcitonina tienden a aumentar en las infecciones bacterianas mientras que disminuyen en las infecciones virales, y se sabe que los niveles altos de PCT predicen la bacteriemia. La procalcitonina se encuentra en el suero en 4 horas y su vida media es de 22 a 26 horas. Los valores máximos se observan entre las 12 y las 48 horas. Sin embargo, los niveles de PCT pueden estar elevados en pacientes no sépticos, con niveles de 2 a 10 ng / ml en pacientes con afecciones como enfermedad autoinmune, trauma, paro cardíaco, cirugía, quemaduras y pancreatitis (66).

El uso de antibióticos innecesarios en pacientes con infecciones respiratorias agudas aumenta significativamente la resistencia bacteriana, los costos del tratamiento y el riesgo de eventos adversos relacionados con los medicamentos. La procalcitonina como marcador sanguíneo aumenta en las infecciones bacterianas y disminuye a medida que los pacientes se recuperan de la infección. La procalcitonina se puede medir en la sangre de los pacientes mediante una variedad de pruebas disponibles comercialmente con tiempos de respuesta de una a dos horas y ayuda a las decisiones clínicas para iniciar y detener el tratamiento con antibióticos (26).

Un estudio realizado en el 2017 que midió los niveles sanguíneos de procalcitonina en adultos con infecciones respiratorias agudas involucró a 6.708 participantes de 26 estudios en 12 países. Entre los resultados más notables, destacó lo siguiente: la mortalidad a los 30 días fue significativamente menor en los participantes que recibieron la procalcitonina de control que en el grupo de control: 286 muertes en 3.336 participantes que recibieron procalcitonina (8,6%). Por otro lado, 336 muertes en el grupo control 3372 (10,0%). No hubo diferencias significativas en el fracaso del tratamiento. Los resultados fueron similares para diferentes situaciones clínicas (atención primaria, urgencias, unidad de cuidados intensivos) y diferentes tipos de infecciones respiratorias. Con

respecto a la exposición a los antibióticos, los participantes del grupo de procalcitonina mostraron una reducción de 2,4 días en la exposición a los antibióticos y una reducción de los efectos secundarios relacionados con los antibióticos (16,3% versus 22%) (26).

Un estudio analizó 95 pacientes infectados con SARS-CoV-2, incluidos 62 pacientes con COVID-19 moderado, 21 pacientes con COVID-19 grave y 12 pacientes con COVID-19 críticos (6 pacientes murieron, todos críticos). Los resultados mostraron que los niveles medios de procalcitonina sérica (PCT) eran más de cuatro veces más altos en pacientes graves que en pacientes moderados y eran más de ocho veces más altos en pacientes críticos que en pacientes moderados. Para los pacientes dados de alta, tanto los niveles de PCT normales altos como los niveles anormales de PCT disminuyeron durante la recuperación. Sin embargo, en los casos de muerte, los niveles séricos de PCT aumentaron a medida que empeoraba la enfermedad (67).

Tabla 4: Hallazgos de los exámenes de laboratorio como orientación diagnóstica de la COVID- 19.

RESULTADOS		Hallazgos de PCT en pacientes con COVID-19
Autor	Muestra	
Schuetz, y col, (26)	6.708 participantes con afecciones respiratorias.	Aumentado
	Tratamiento con antibiótico efectivo.	Disminuido
Hu, .. (68)	95 pacientes infectados con SARS-CoV-2	Aumentado
	62 moderado 21 graves 12 críticos	Los niveles de procalcitonina sérica (PCT) eran cuatro veces más altos en pacientes graves que en pacientes moderados y eran ocho veces más altos en pacientes críticos que en pacientes moderados.
Ze-Ming, y col., (70).	1525 casos	Aumentado
	Afecciones graves y críticas	Aumentado
	Muerte	Aumentado
	Transcurridos los 40 días	Disminuido

Basado en los resultados evidenciados, la asociación de los niveles de procalcitonina con la severidad de la COVID-19 están altamente relacionados, especialmente en pacientes en estado moderado, grave y críticos manifiestan niveles de PCT séricos elevados. Se ha demostrado que el tratamiento efectivo disminuye los niveles de PCT, así como también el tiempo transcurrido de la

enfermedad posterior a los 40 días. También se encontró que la procalcitonina es muy elevada en pacientes fallecidos en comparación a todos los pacientes situados en UCI. Los niveles de procalcitonina están presentes en infecciones bacterianas, lo que indica un pronóstico acertado de la COVID-19, y disminuye en infecciones virales (TABLA 4).

Discusion/analisis de los resultados

La procalcitonina se la refiere como un reactante de etapa aguda, que se utiliza para como herramienta para el manejo de tratamiento antibiótico de diversas enfermedades infecciosas bacterianas fase grave de términos inflamatorios no infecciosos, principalmente el sepsis y las posibles complicaciones severas que puedan desarrollarse, aunque en la actualidad este reactante se lo ha correlacionado de manera importante con la severidad de COVID-19, ya que se utiliza como un constituyente independiente para pronosticar el peligro de esta enfermedad mortal. (68) Salgado y col, (68) que La respuesta inflamatoria juega un papel crítico con COVI-19 y la tormenta inflamatoria de citoquinas incrementa su severidad. La medición sérica de PCT es un recurso accesible, fácilmente replicable en nuestro medio, por los cual este reactante puede ser usado como indicador del desarrollo de complicaciones graves durante el curso de la enfermedad.

El COVID-19 expone un proceso inflamatorio severo, el cual el PCT se constituiria como un reactante accesible de referir el desarrollo de la enfermedad, ya que este recurso se ha formado como una herramienta independiente que ha pronosticado durante mucho tiempos los procesos infecciosos de bacterias con resultados inflamatorios, que son muy comunes en este virus mortal. (68)

Lippi y col, (69) manifiesta que Aunque el número total de pacientes con COVID-19 con valores aumentados de procalcitonina parece limitado, sugieren que la medición en serie de procalcitonona puede desempeñar un papel para predecir la evolución hacia una forma más severa de enfermedad. Es importante destacar que el PCR muestra valores totalmente limitados desempeña un papel fundamental que como se menciona anteriormente predice el desarrollo de etsa enfermedad mortal de una manera severa, por lo cual multiples articulos y estudios sugieren medir estereactante para exponer la evolución del COVID-19 en el ser humano. (69)

Lippi y col, (69) refiere que La producción y liberación en la circulación de procalcitonina de fuentes extratiroidales se amplifica enormemente durante las infecciones bacterianas, sostenidas

activamente por concentraciones mejoradas de interleucina (IL)-1b, factor de necrosis tumoral (TNF)-a e LI-6. Sin embargo, la síntesis de este biomarcador es inhibida por el interferón (INF)– y, cuya concentración aumenta durante las infecciones virales. Por lo tanto, no es sorprendente que el valor de procalcitonina permanezca dentro del rango de referencia en varios pacientes con infección por SARS-CoV-2 no complicada, por lo que su aumento sustancial reflejaría la coinfección bacteriana en aquellos que desarrollan una forma grave de enfermedad, contribuyendo así complicar el cuadro clínico, como se mostró recientemente en niños con infecciones virales del tracto respiratorio inferior. (69)

La procalcitonina su producción en fuentes de extratiroides expone infecciones bacterianas, en el caso del COVID-19, mostraría un rango moderado cuando la enfermedad este controlada, aumentando sustancialmente cuando la coinfección bacteriana evolucione gravemente complicando gravemente la salud del sujeto, es lo que expondría la procalcitonina, aunque se necesitan estudios adicionales convincentes que comprueben la hipótesis donde el supuesto origen bacteriano del aumento de la procalcitonina con sujetos con COVID-19 severo. (68)

Salgado y col, (68) expresa que Sin embargo, la validez del PCR necesita más estudios, concluyendo que es una forma rápida y accesible de correlacionar con el curso de la enfermedad; de todas formas, hacen falta más estudios (en una población más grande) para que los valores de estos marcadores determinen pautas en el manejo de los pacientes con COVID-19.

Esta autora interpreta que el PCR sea un método accesible para detectar este virus, ya que su rápido resultado expondría un poco como se desarrollaría la enfermedad en el ser humano, pero aun existen dudas sobre este reactante, necesitando estudios profundos y específicos para comprobarla veracidad de los resultados que refiere el PCR, al respecto con el COVID-19. (68)

Conclusiones

A inicios del brote de COVID-19 su impacto afectó de manera abrupta al sistema de salud y la población en general, produciendo en tan poco tiempo que se declarara pandemia por la OMS. Se evidenció que, los signos y síntomas más comunes que se producen durante la COVID-19 destacan la fiebre, tos seca combinado con fatiga; otros síntomas, menos comunes son: mialgias y artralgias, dolor de garganta, diarrea, conjuntivitis, cefalea, pérdida del sentido del olfato o del gusto (anosmia y ageusia).

La procalcitonina, junto a otros analitos de fase aguda, contribuye al diagnóstico de la COVID-19 y al pronóstico temprano de la enfermedad, especialmente cuando se evalúa secuencialmente. Múltiples investigaciones han demostrado la asociación de altas concentraciones de procalcitonina en pacientes con COVID-19 como un biomarcador de la severidad de la enfermedad.

Referencias

1. Lippi , Plebani. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 505(1): p. 190-191.
2. Mattiuzzi , Lippi. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak? *Ann Transl Med*. 2020; 8(3): p. 48.
3. Manrique F, Mendez Y, Herrera G. Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis. *Infectio*. 2019; 23(2): p. 133-142.
4. Moretti D, Ramírez M, Settecase C, Bagilet D. Valor de la procalcitonina al ingreso en terapia intensiva para el diagnóstico y el pronóstico de la sepsis. *Medicina Intensiva*. 2013; 37(3): p. 156-162.
5. Tobar A. Frecuencia de niveles elevados de procalcitonina en pacientes con infección respiratoria en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de la Policía Quito N°1 en el período 2016-2017. Quito: Universidad Central del Ecuador.
6. Londoño J, Niño C, Hoyos N. Uso de biomarcadores en el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis. *Latreia*. 2013; 26(4): p. 457-466.
7. Han , Gatheral , Williams. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2020; 20(3): p. e47.
8. Gutiérrez L, Borges M, Socias L. Diferencias en los valores de procalcitonina en las bacteriemias por gram positivos y gram negativos en pacientes con sepsis grave y shock séptico. *Medicina Balear*. 2016; 31(2): p. 13-18.
9. Huang , Pranata , Lim. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020; 14.
10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *n engl j med*. 2020; 382(18): p. 1708- 1720.

11. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020; 50(4): p. 332-334.
12. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS ONE.* 2020; 15(11).
13. Herold , Jurinovic , Arnreich , Lipworth. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1): p. 128-136.e4.
14. Liu , Li , Xu. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020.
15. Estrada M. Estudio comparativo de procalcitonina e interleucina -6 en pacientes con diagnosticos de sepsis. Universidad Central del Ecuador.
16. Hoffmann , Totzke G, Seibel. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med.* 2001; 29(1): p. 112-6.
17. Montoya C, Hernández A, Villalobos J. Utilidad de procalcitonina como marcador diagnóstico temprano en choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2009; 23(4): p. 211-217.
18. Lopez J, Perez D, Roques V. Limitaciones de la procalcitonina como marcador único de sepsis neonatal de origen nosocomial. *Bol Pediatr.* 2007; 47(1): p. 284-291.
19. Aymerich P, Benítez D. Procalcitonina y marcadores de infeccion. *SEQC.* 2014.
20. González F, Martí-n , Montón. Actualización en las Indicaciones de Procalcitonina. *AnestesiaR.* 2014.
21. Tonkin-Crine , San Tan , Van Hecke , Wang. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 9(9): p. CD012252.
22. Huang , Yealy , Filbin , Brown A. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med.* 2018; 379(3): p. 236–249.
23. Huang , Yealy , Filbin M, Brown A. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med.* 2018; 379(3): p. 236–249.
24. Bone , Balk , Cerra. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101(6): p. 1644-55.
25. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* ; 73(3): p. 221-7.
 26. Schuetz , Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection*. 2007; 35(5): p. 352-5.
 27. Lin K, Wang F, Wu M, Jiang B. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 80(1): p. 72-8.
 28. Eberhard O, Langefeld I, Kuse E, Brunkhorst F, Kliem. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation--will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant*. 1998; 12(3): p. 206-11.
 29. Grace , Turner R. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(12): p. 1761-7.
 30. Dahaba A, Rehak , List. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med*. 2003; 29(4): p. 579-83.
 31. Samsudin , Vasikaran S. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017; 38(2): p. 59–68.
 32. Dipalo , Guido , Micca , Pittalis. Multicenter comparison of automated procalcitonin immunoassays. *Pract Lab Med*. 2015; 1(2): p. 22–28.
 33. Meisner. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014; 34(4): p. 263-73.
 34. Póvoa. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Review Intensive Care Med*. 2002; 28(3): p. 235-43.
 35. Cha , Lee K, Lee J. The Usefulness of the Delta Neutrophil Index for Predicting Superimposed Pneumonia in Patients with Acute Decompensated Heart Failure in the Emergency Department. *PLoS One*. 2016; 11(9): p. e0163461.

36. Oliveira C, Botoni F, Oliveira , Silva. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Critical Care Medicine*. 2013; 41(10): p. 2336-2343.
37. Nishikawa , Shirano , Kasamatsu , Morimura. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein in predicting bacteremias and confounding factors: a case-control study. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 55(7): p. 1043-1052.
38. Bafadhel , Clark T, Reid , Medina. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Clinical Trial Chest*. 2011; 139(6): p. 1410-1418.
39. Cuquemelle E, Soulis , Villers , Roche-Campo. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Intensive Care Med*. 2011; 37(5): p. 796-800.
40. OMS. ¿Qué es un coronavirus? Organización Mundial de la Salud.
41. OMS. ¿Qué es COVID 19? Organización Mundial de la Salud.
42. OMS. Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave presuntamente causada por el nuevo coronavirus (2019-nCoV). Organización Mundial de la Salud.
43. Wang , Wang , Chen. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID - 19) implicate special control measures. *Medical virology*. 2020; 92(6): p. 568-576.
44. Díaz D, Donato , Muñoz C. Secuenciación del SARS-CoV-2: la iniciativa tecnológica para fortalecer los sistemas de alerta temprana ante emergencias de salud pública en Latinoamérica y el Caribe. *Biomedica*. 2020; 40(2): p. 188–197.
45. OPS. Cerca de 570.000 trabajadores de la salud se han infectado y 2.500 han muerto por COVID-19 en las Américas. Organización Panamericana de la Salud.
46. Wang , Xu , Gao. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020; 323(18): p. 1843-1844.
47. Serra M. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2020; 19(3).
48. Infante M. Implicaciones de la infección por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2 para el sistema digestivo. *Archivos cubanos de gastroenterología*. 2020; 1(2).

49. NCIRD. Las personas con ciertas afecciones. Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias.
50. Hernandez R, Fernandez C, Baptista P. Metodología de la Investigación. Cuarta ed. Mexico; 2003.
51. Chan , Yuan , Kok K. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020; 395(10223): p. 514-523.
52. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate. 2020.
53. Wu. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. CROI. 2020.
54. Ministerio de Salud Pública. Situación Nacional por COVID-19. MSP.
55. Moehlecke , Sliva , Timmen. Suspected COVID-19 case definition: a narrative review of the most frequent signs and symptoms among confirmed cases. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020; 29(3).
56. Huang , Wang , Li. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): p. 497-506.
57. Schmulson M, Dávalos M, Berumen J. Alerta: los síntomas gastrointestinales podrían ser una manifestación de la COVID-19. *Rev Gast de Mex*. 2020; 85(3): p. 282-287.
58. Guzmán , Lucchesi , Trelles. Características clínicas y epidemiológicas de 25 casos de COVID-19 atendidos en la Clínica Delgado de Lima. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2020; 33(1).
59. Ferrer J, Sánchez E, Poulout A. Clinical and epidemiological characterization of patients confirmed with COVID-19 in Santiago de Cuba. *MEDISAN*. 2020; 24(3).
60. WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. World Health Organization.
61. CDC. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens for COVID-19. CDC.
62. Salgado M, Montaña A, Sotomayor G. Valor pronóstico de Interleucina 6, Proteína C Reactiva y Procalcitonina en pacientes con COVID-19. *Covid19 EC*.
63. Chen , Qi T, Liu. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Journal of Infection*. 2020; 80(5): p. e2-e6.

64. Chen , Wu , Chen. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *The mbj*. 2020; 368.
65. Wu , Chen , Cai. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(7).
66. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS ONE*. 2018; 13(11): p. 1-11.
67. Hu , Han , Shiyao Pei. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *PublicaciónInternational Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 56(2).
68. Salgado M. Valor pronóstico de Procalcitonina en pacientes con covid-19. *Universidad Internacional del Ecuador*. 2020.
69. Lippi G. Procalcitonina en pacientes con enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19): un metaanálisis. *Science Direct*. 2020.
70. Garzón , Mirama , Charry. Diagnóstico del virus SARS-CoV-2 mediante PCR. *Reimundo*. 2020; 4(3): p. 128-137.
71. Singer , Deutschman , Warren. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): p. 801-810.
72. Ze-Ming L, Jin-Peng L, Shi-Pei W. Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with COVID-19. *nternational Journal of Medical Sciences*. 2020; 15(1): p. 2468-2476.