

Recomendaciones para el uso de biomarcadores en el paciente con COVID-19. Primera parte

Recommendations for the use of biomarkers in COVID-19 patients. First part

Raimondi, Rosana Andrea^{1,4}; Quattrocchi, Gabriela^{2,4}; Jacquier, Graciela Beatriz^{3,4}

¹Sección Urgencias, Laboratorio Central, Departamento de Diagnóstico y Tratamiento, Hospital General de Agudos Carlos Durand. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Sección Urgencias, Laboratorio Central, Departamento de Diagnóstico y Tratamiento, Hospital General de Agudos Ignacio Pirovano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Sección Urgencias, Laboratorio Central, Departamento de Diagnóstico y Tratamiento, Hospital General de Agudos José María Penna. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴Comisión de Urgencias y Emergencias, Red de Laboratorios de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (REDLAB).

*Contacto: Raimondi, Rosana Andrea, Hospital General de Agudos Carlos Durand, Av. Díaz Vélez 5044 (C1405DCS). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; rosana.a.raimondi@gmail.com.

Resumen La infección producida por el virus SARS-CoV-2 afecta la estructura de diferentes órganos como el corazón, el riñón y el pulmón. Este daño se puede detectar con pruebas del laboratorio clínico. El presente trabajo es una revisión bibliográfica que intenta acercar al bioquímico una actualización de las características del dímero D y la procalcitonina, métodos diagnósticos, y su utilidad clínica en la enfermedad COVID-19 tanto en el diagnóstico como el seguimiento de los pacientes.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, dímero D, procalcitonina, biomarcadores.

Abstract The infection caused by SARS-CoV-2 affects the structure of different organs such as the heart, kidney and lungs. This damage can be detected by means of clinical laboratory tests. The present work is a bibliographic review that attempts to provide biochemists with an update of the characteristics of the biomarkers D-Dimer and procalcitonin, their diagnostic methods and clinical utility, both in the diagnosis and follow-up of COVID-19 patients.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, D-dimer, procalcitonin, biomarkers.

Introducción

El laboratorio clínico realiza aportes importantes respecto de la enfermedad COVID-19 en el diagnóstico molecular, serológico y en el control y seguimiento de la enfermedad. En este último punto, los laboratorios de Urgencias recomiendan el uso de biomarcadores. La agencia *National Institutes of Health* define los biomarcadores como aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.

Actualmente, no existe ningún biomarcador o combinación de biomarcadores que sea lo suficientemente sensible o específica como para establecer un diagnóstico de infección con el virus de SARS-CoV-2 o predecir pragmáticamente su curso clínico. Sin embargo, el uso de biomarcadores es frecuente durante el transcurso de la enfermedad con el objeto de intentar conocer la evolución y predecir la mortalidad.

Nuestro objetivo es describir las características y utilidad clínica para dímero D, procalcitonina (PCT), troponina y pro-BNP en el contexto del COVID-19, entendiendo que cada centro asistencial deberá consensuar estas recomendaciones de acuerdo con sus necesidades y recursos económicos y profesionales.

Es importante que los laboratorios de Urgencias puedan contar con estas prestaciones para afrontar de manera correcta la atención de los pacientes, pero también es deseable establecer un consenso entre médicos y bioquímicos acerca de la frecuencia y momentos de medición con el objetivo de optimizar las capacidades bioquímicas reales de los laboratorios de análisis clínicos y el uso clínico adecuado. Generalmente, un dato aislado no es suficiente, sino que se necesitan valores seriados que puedan ser interpretados en el contexto de la evolución clínica de los pacientes. Algunos parámetros demostraron ser muy buenos predictores de severidad, por lo que se recomienda contar con estos analitos en el laboratorio de Urgencias.¹

Dímero D

El dímero D es un producto de degradación que se genera por la lisis de la malla de fibrina. Dado que el dímero D resulta de la acción secuencial de la trombina, el factor XIIIa y la plasmina sobre la malla de fibrina, es un importante biomarcador de activación de la coagulación y la fibrinólisis disponible en los laboratorios. La vida media de este biomarcador es de 6 a 8 horas y se depura principalmente por el riñón y por el sistema retículoendotelial (SRE). Normalmente, se detecta cierta cantidad de dímero D, ya que entre el 2 y 3 % del fibrinógeno es convertido en fibrina.

Utilidad clínica

Un aumento de dímero D se da fisiológicamente en neonatos, personas de edad avanzada y embarazadas. Aumenta en situaciones patológicas asociadas a trombosis como

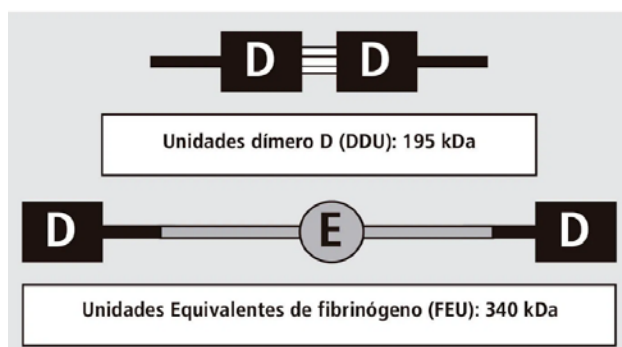
el accidente cerebrovascular (ACV), la trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y la coagulación intravascular diseminada (CID). Otras numerosas situaciones no relacionadas con trombosis en las que está aumentado este biomarcador son: hemorragia, cáncer, síndrome de distrés respiratorio, hemólisis, enfermedad renal, enfermedad hepática, falla cardíaca congestiva, infección, cirugía reciente, trauma, quemaduras, artritis reumatoidea y en pacientes internados.² En el laboratorio se utiliza principalmente para el diagnóstico y seguimiento de la CID y para descartar la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en pacientes con probabilidad clínica intermedia o baja. Para este último caso, se necesita que la metodología utilizada tenga alta sensibilidad (SS) y alto valor predictivo negativo (VPN). Por ello es importante informarse de cuáles son las necesidades que tenemos en nuestro centro de trabajo para poder seleccionar la más apropiada.

Metodología de laboratorio

Existen numerosos métodos en el mercado con distintos formatos y fundamentos. Hay ensayos cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos. No todas las metodologías existentes en el mercado hoy en nuestro país cumplen con los requisitos de SS y VPN adecuados. También se genera variabilidad a partir de los distintos anticuerpos utilizados en los ensayos y la existencia de distintos calibradores; como consecuencia de esto último existen dos tipos de unidades para expresar los resultados: las unidades equivalentes de fibrinógeno (FEU en inglés) y las unidades dímero D (DDU en inglés). Las unidades FEU expresan el peso del fragmento en términos del fibrinógeno convertido en fibrina, de la cual proviene el dímero D, y tienen un peso de 340 kDa, aproximadamente (Figura 1). Las unidades DDU expresan el peso del fragmento de dímero D propiamente dicho (195 kDa, aproximadamente). De esta forma, 2 ng/mL FEU son equivalentes a 1 ng/mL DDU.²

Es importante destacar que los resultados no son intercambiables entre los distintos métodos de laboratorio. A pesar de varios intentos, todavía no se ha logrado la estan-

Figura 1. Unidades de medida del dímero D.



► Adaptado de Alegre MG y col. Disponible en: <https://notiwiener.net/2019/06/consideraciones-en-el-dosaje-de-dimero-d/>

darización ni tampoco la armonización de los distintos ensayos disponibles en el mercado. Los intervalos de referencia que figuran en el inserto del ensayo son determinados con el percentil 95 de la distribución normal de individuos sanos y deben ser verificados por el usuario en cada laboratorio. El punto de corte para la exclusión de la ETEV surge de trabajos con series de 200 a 300 pacientes en donde se calculan la sensibilidad, especificidad y VPN del ensayo para el diagnóstico. En algunos casos puede coincidir el valor superior del intervalo de referencia con el punto de corte para exclusión de ETEV. Tampoco el intervalo de referencia y los puntos de corte son los mismos en todos los métodos. La falta de estandarización en calibradores y anticuerpos utilizados y de valores de corte ha causado, y sigue causando, problemas en la interpretación de resultados por falta de información acerca de las unidades reportadas y puntos de corte.³

Dímero D y SARS-CoV-2

Aproximadamente un 15 % de los pacientes infectados con el virus de SARS-CoV-2 evolucionan con una severidad que requiere hospitalización. En un gran porcentaje de estos pacientes, se observa una coagulopatía caracterizada por hipercoagulabilidad, con riesgo de padecer fenómenos tromboticos venosos y/o arteriales, alteración de las pruebas de coagulación y, rara vez, sangrado. El dímero D es un marcador de la gravedad de esta coagulopatía.

En el laboratorio, el método utilizado debe ser cuantitativo y con un rango reportable adecuado, ya que se observan resultados muy elevados en los pacientes severos. Al igual que lo descrito en otras patologías, en el transcurso de la infección, los valores no son comparables entre las distintas metodologías utilizadas.⁴ Se postula que el desproporcionado aumento del dímero D en la infección con SARS-CoV-2 es el resultado de la activación sistémica de la coagulación, con formación de fibrina y lisis de la misma (fuente intravascular) y la lisis directa de fibrina intraalveolar pulmonar a causa de la uroquinasa, producida por las células epiteliales alveolares y del endotelio (fuente extravascular).⁵

Utilidad en COVID-19

Como predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados: Distintos trabajos postulan el uso del valor de dímero D al ingreso hospitalario como predictor de muerte. La mortalidad es significativamente mayor en pacientes con valor mayor o igual a 4 veces el valor de corte para el método, medido al ingreso hospitalario, independientemente del estado clínico y otras variables.^{6,7} Nivel de recomendación: moderada a baja.

Como marcador de enfermedad tromboembólica venosa cuando hay un aumento sostenido a un pico: Es útil cuando se dificulta el diagnóstico por imágenes. Distintos trabajos^{8,9} señalan que un valor aumentado sostenido en el tiempo o un pico podrían ser marcadores de un fenómeno de TVP o TEP y, junto con otros datos, ayudar en el diagnóstico cuando se hace complejo realizar estudio de imágenes. Nivel de recomendación: baja.

Para decidir el inicio de la anticoagulación, monitorear el efecto y guiar la dosis: La trombopprofilaxis está indicada en todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 (excepto contraindicación). Distintos protocolos, según sea el elegido por el centro hospitalario, deciden el cambio en la dosis (profiláctica o de anticoagulación) de acuerdo con los niveles de dímero D, entre otros marcadores.¹⁰ Nivel de recomendación: baja.¹¹

Para monitorear la progresión de la enfermedad: El aumento sostenido de los niveles de dímero D sería un marcador de peor pronóstico. El monitoreo dinámico es aconsejable al ingreso y cada 24 - 48 h en pacientes críticos como herramienta en la evaluación del pronóstico y de la progresión de la enfermedad.^{12,13} Nivel de recomendación: baja. Se esperan los resultados de los estudios clínicos randomizados y controlados, que están en desarrollo, para conocer el verdadero rol del dímero D para el manejo de los pacientes COVID-19.¹⁴

Monitoreo por el laboratorio

Al ingresar a la internación, para tener un valor de base y hacer una estimación inicial del riesgo del paciente, un valor de dímero D inicial mayor o igual a 4 veces el valor superior normal indicaría un peor pronóstico.

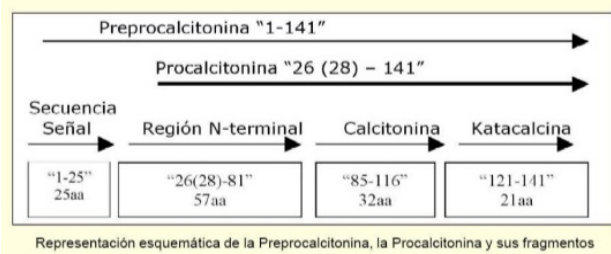
Durante la internación, si el valor del ingreso es menor que 2 veces el límite superior normal, no serían necesarias más determinaciones, salvo desmejora clínica. Si el valor inicial es mayor que 2, pero menor que 6 veces el límite superior normal, se sugiere utilizar el dímero D junto a otros parámetros de laboratorio (ferritina, PCR, LDH, etc.) y la clínica del paciente para predecir el posible deterioro del cuadro o la búsqueda de trombosis, midiéndolo cada 24 o 48 h.⁶ Si el valor del ingreso es mayor que 6 veces el límite superior normal, se sugiere el monitoreo de acuerdo con la evolución clínica, ya que un aumento abrupto del dímero D sin el aumento de otros marcadores inflamatorios (PCR, ferritina) podría indicar la presencia de una trombosis.¹⁵

Para los pacientes internados en Cuidados Críticos, se recomienda el monitoreo cada 24-48 horas. La Sociedad Argentina de Hematología sugiere también para estos pacientes evaluar el desarrollo de la coagulopatía severa como factor pronóstico cada 24 h mediante el cálculo de *scores* CIS/CID de ISTH.¹⁶

Procalcitonina (PCT)

Es una proteína de 116 aminoácidos, con un peso molecular de 13 kDa. Fue descubierta en 1975 por un grupo de investigadores españoles dirigido por Moya, estudiando un modelo animal.¹⁷ La producción de PCT es regulada por el gen *CALC-I*, localizado en el brazo corto del cromosoma 11. Este gen codifica una proteína de 141 aminoácidos y 16 kDa, la preprocalcitonina, a partir de la que se produce la procalcitonina por acción de una endopeptidasa en el retículo endoplasmático (Figura 2).¹⁸ Se expresa en las células C de la tiroides y además, en pulmón, páncreas, hígado, intestino, tejido adiposo, etc.. Esta sería una de las evidencias de la producción extratiroidea en situaciones de inflamación, infección o estrés oxidativo.¹⁹

En condiciones fisiológicas, las células C de la tiroides

Figura 2. Representación esquemática de la procalcitonina.

producen PCT en respuesta a la elevación de las concentraciones de Ca en el plasma y a determinados estímulos hormonales (glucocorticoides, glucagón, gastrina, somatostatina y otros). En condiciones patológicas, en los procesos inflamatorios/infecciosos, la PCT no es producida por las células C de la tiroides y su producción no depende de las concentraciones de calcio, sino que está ligada directamente al estímulo generado por antígenos microbianos, sobre todo endotoxinas (como los lipopolisacáridos bacterianos), e, indirectamente, a determinadas citoquinas, sobre todo IL-1, IL-6 y TNF α , que son los verdaderos estímulos para su síntesis, mientras que el INF γ inhibe su producción (Figura 3). El incremento de las concentraciones de PCT en estas situaciones no va seguido de aumento paralelo de calcitonina, lo que se puede deber a que, por un lado, las citoquinas proinflamatorias y las endotoxinas inhiben la proteólisis de la cadena de PCT y, por otro lado, a que, fuera de las células C de la tiroides, no existen los gránulos y enzimas necesarias para su procesamiento.²⁰⁻²²

Desde que en 1993 Assicot y col. demostraron la producción de PCT extratiroidea y su relación en los pacientes con sepsis, se han publicado muchos otros trabajos que colocan la PCT como biomarcador.²³

Hace más de 20 años se conoció la primera definición de sepsis basada en el concepto de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la cual tenía mucha inespecificidad. Recién en el año 2016, durante la campaña "Sobreviviendo a la Sepsis", el Grupo de Trabajo de las Definiciones de Sepsis (*Sepsis Definitions Task Force*) publica lo que hoy se conoce como SEPSIS-3, que redefine la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.^{24,25}

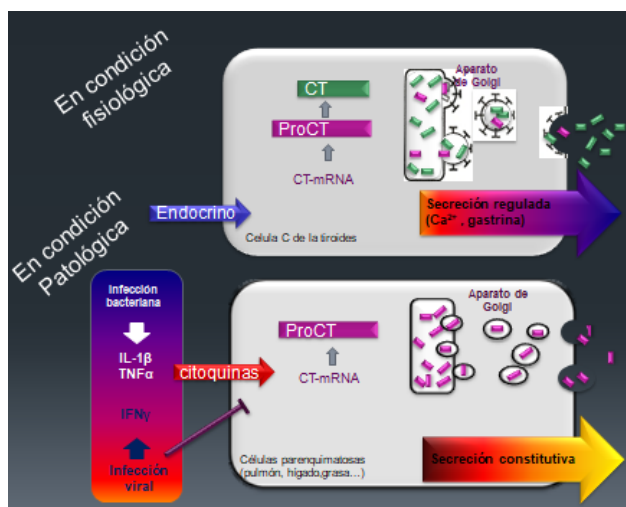
Para el diagnóstico de sepsis se utiliza el *score* SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) o *quick*-SOFA

- Frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones por minuto.
- Alteración de la conciencia (Glasgow < 15)
- Presión arterial sistólica ≤ 100 mm Hg

Y para shock séptico:

- lactato > 2 mmol/l
- e hipotensión refractaria a la reposición de fluidos, ya que se busca reflejar las anomalías metabólicas y celulares causadas por el shock.

Los niveles de PCT suelen ser bajos en infecciones virales, trastornos inflamatorios crónicos o procesos autoin-

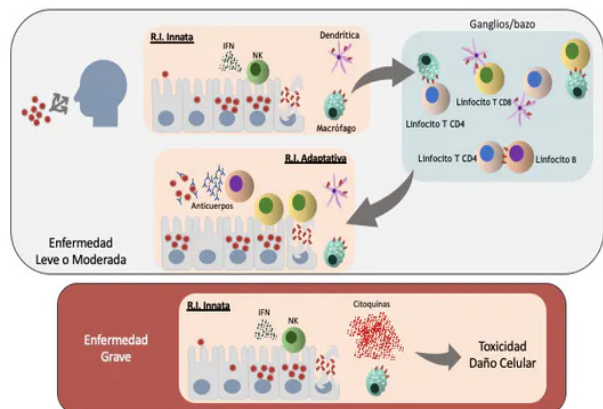
Figura 3. Representación de la inducción y síntesis de la procalcitonina.

► Adaptado de Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003; 144: 5578-84.

munes, mientras que pueden estar aumentados transitoriamente en otros casos como traumas masivos, quemaduras graves, cirugía mayor o cualquier terapia que estimule citoquinas.²⁶ Sin embargo, en la sepsis los valores son generalmente mayores: se los definió entre 0,5 - 2,0 ng/mL, con una mediana en 1,1 ng/ml y se observó que la sensibilidad y especificidad agrupadas de los niveles séricos de PCT en el diagnóstico precoz de sepsis eran de 0,77 (IC del 95%, 0,72-0,81) y 0,79 (IC del 95%, 0,74-0,84), respectivamente.²⁷⁻²⁹

Procalcitonina y COVID-19

Las partículas virales ingresan por endocitosis, uniéndose a través de su proteína S (*spike*) al receptor ECA 2 de la célula del huésped. Es un virus RNA monocatenario de polaridad positiva, que vuelca su material en el citoplasma de la célula, donde se transcriben y se traducen las proteínas necesarias para la producción de las proteínas estructurales y para la replicación de su material genético. Posteriormente, el RNA replicado se asocia con la nucleocápside y se ensambla junto con las proteínas estructurales para conformar las partículas víricas que serán liberadas de la célula infectada. La respuesta inmune innata es la primera en responder: a través de los receptores tipo toll (TLR) reconoce a los PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) - en este caso, el ARN viral - y desencadena la cascada de señalización para la respuesta inmune. El INF regulará la replicación viral y las células NK (*natural Killers*) serán encargadas de destruir a las células infectadas. Luego, los macrófagos y células dendríticas presentarán en su superficie restos virales para activar a los linfocitos T y B en el desencadenamiento de la respuesta inmune adaptativa. Así, los linfocitos T (CD4+) o *helpers* estimularán más macrófagos, NK y linfocitos T (CD8+) o citotóx-

Figura 4. Esquema de la respuesta Inmune a la infección por SARS-CoV-2.

icos y regularán directamente la respuesta de los linfocitos B encargados de producir la respuesta inmune humoral.

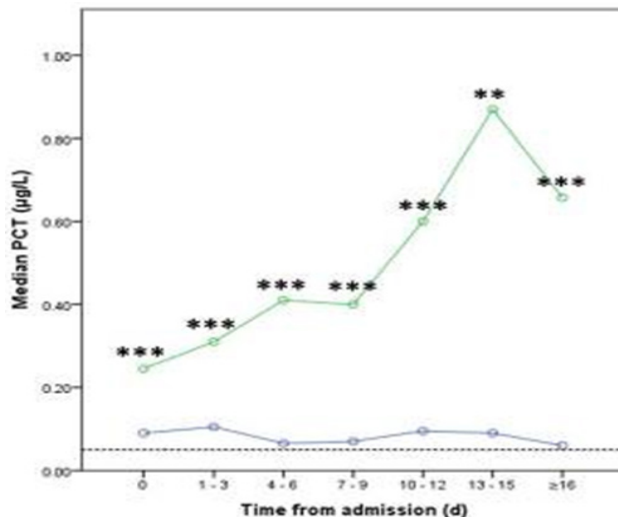
En los cuadros graves, lo que ocurre es un aumento exagerado de secreción de sustancias inflamatorias (citoquinas) por parte de los macrófagos. (Figura 4). Este fenómeno se denomina “tormenta de citoquinas”.³⁰ Tal como vimos anteriormente, con el aumento de citoquinas (TNF, IL, etc.) aumenta la producción de PCT extratiroidea y, por lo tanto, sería un marcador de gravedad.^{31,32}

Varios autores publicaron parámetros de laboratorio que indicarían identificación, progresión a enfermedad grave e incluso seguimiento de los pacientes que padecen infección por SARS-COV2. Dentro de ellos se encuentran los valores aumentados de PCT. Incluso se observó que la cantidad de pacientes con valores anormales de PCT ingresados en UCI fue más de 3 veces superior a la de los que no (75 % vs 22 %; $p < 0,001$)^{33,34}, esto podría deberse a una sobreinfección bacteriana o bien a la respuesta inmune descontrolada que caracteriza a la enfermedad grave por SARS-CoV-2. La coinfección y sobreinfección bacteriana/fúngica en los pacientes COVID-19 es inferior a la de otras infecciones por virus respiratorios y no pudo hallarse una fuerte vinculación entre ambas³⁵, pero sí se comprobó que incrementa significativamente la gravedad y mortalidad de estos pacientes.³⁶

G.Lippi y M.Pleblani presentaron un metaanálisis³⁷ donde se sugiere la medición seriada de PCT como predictor de la evolución hacia una forma más grave de enfermedad por SARS-CoV-2. Se concluye que niveles altos seriados de PCT tienen casi 5 veces mayor probabilidad de evolucionar a cuadros graves de COVID-19. Esto es atribuible tanto a la coinfección bacteriana como al cuadro de hiperinflamación que desarrollan en estos estadios. Aún faltan más datos clínicos y de laboratorio para una mejor interpretación.

Cinética, eliminación y monitorización de PCT

Respecto de su cinética, la inducción de la PCT es rápida y se detecta a las 3 - 6 horas tras el estímulo bacteriano, con el pico a las 12 - 24 h y con una vida media de 24 horas. La

Figura 5. Valores de PCT en 2 grupos de pacientes con COVID-19 grave ingresados en Cuidados Críticos.

► Dos grupos de pacientes con COVID-19 grave ingresados en Cuidados Críticos durante 20 días, un grupo con evento de muerte y otro grupo con evento de alta médica. Nota: Las líneas imaginarias indicaban el límite de referencia normal; Prueba U de Man-Whitney (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$). Adaptado de Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. Int J Med Sci. 2020 May

vía específica de eliminación de la PCT no ha sido establecida, aunque, probablemente, sea degradada por proteólisis. La excreción renal es insignificante y por tal motivo su concentración plasmática no se vería afectada en la insuficiencia renal.³⁸ La monitorización dinámica de PCT y otros parámetros de laboratorio podría ser significativa para predecir el pronóstico de pacientes graves, como se muestra en la figura 5.³⁹ Se recomienda tener un valor al ingreso (VPN) y, al menos, un segundo valor no antes de las 24 - 48 h (considerando la vida media de la PCT). Si fuera posible, continuar la monitorización a los 7- 10 -15 días.

Metodología de laboratorio

La PCT es una molécula muy estable *in vitro*, por lo que es fácil su manejo preanalítico y se agiliza su determinación en la práctica clínica. Se puede medir en suero o plasma y es estable por 24 h a 4 - 8°C y por 3 meses, a -20°C. Para el dosaje de PCT existen diferentes ensayos, métodos semicuantitativos y métodos cuantitativos, como se muestra en la tabla I.⁴⁰

Conclusiones

Por lo visto, tanto el dímero D como la procalcitonina son biomarcadores útiles en el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de COVID-19. En ciertos pacientes que cursan la infección por SARS-CoV-2, se observa que el dímero D muestra un desproporcionado aumento como resultado de la activación sistémica de la coagulación, formación de fibrina y lisis de la misma [fuente intravascular] y por la lisis

Tabla I. Pruebas para el dosaje de procalcitonina.

| | Tipo de ensayo | Principio del test | Tiempo | Lectura | Intervalo de medición |
|---------|----------------|--|--------|--|-----------------------|
| PCT-Q | Semi cuanti | Inmunoensayo cromatográfico en fase sólida tipo sandwich | 30 min | Visualizar intensidad de la banda | 0,5-10 ng/ml |
| LIAISON | Cuanti | Ensayo Inmunoluminométrico | 30 min | Semiautomatizados/Automatizado señal del Isoluminol en curva de calibración | 0,25-500 ng/ml |
| KRYPTOR | Cuanti | Ensayo Inmunofluorescente | 20 min | Automatizado, mide la señal de un inmunocomplejo. Transferencia de energía no radiante entre dos trazadores fluorescentes interpolada en curva de calibración | 0,02-50 ng/ml |
| ELECSYS | Cuanti | Ensayo Quimioluminiscente | 20 min | Automatizado, mide señal de inmunocomplejo marcado con quelato de rutenio y partículas de estreptavidina. Emisión Quimioluminiscente proporcional a la concentración, por curva de calibración | 0,02-100 ng/ml |
| VIDAS | Cuanti | ELFA | 20 min | Automatizado, mide señal fluorescente del compuesto fosforado y la intensidad es proporcional a la concentración | 0,05-200 ng/ml |

directa de fibrina intraalveolar pulmonar por la uroquinasa producida por las células epiteliales alveolares y del endotelio [fuente extravascular]⁴; también se ve un aumento de la producción de PCT extratiroidea como consecuencia del aumento de citoquinas (TNF, IL, etc.)^{31,32} por lo que ambos biomarcadores indicarían la gravedad del cuadro. Además, el aumento de dímero D podría indicar el momento del inicio del tratamiento de anticoagulación al paciente.^{10,16}

Cada institución realizará el algoritmo consensuado entre los médicos y bioquímicos para el seguimiento de los pacientes.

Referencias bibliográficas

- COVID-19: Parámetros Bioquímicos de Importancia. Capítulo Bioquímico, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI). 29 de marzo 2020. Versión 002. [Internet]. Disponible en http://cofybcf.org.ar/src/img_up/25062020.1.pdf.
- Rosa CM. Dímero D y COVID-19. Artículo de divulgación Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT). Setiembre 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.grupocaht.com/wp-content/uploads/2020/10/DD-y-COVID-19-DMT-Set-2020.pdf>.
- Favaloro EJ, Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(8):1191-99.
- Rosa C, Zirpoli M, Sueldo E, Arias M, Ceresetto J, Dubosq C. Estudio comparativo de 4 métodos de Dímero D en una serie de muestras de pacientes COVID-19. XIV Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis. 6-9 Abril 2021.
- Levi, M, Hunt, BJ. Thrombosis and coagulopathy in COVID 19: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4:744-751.
- Sakka M, Connors JM, Hékimian G, et al. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 [COVID-19]: a systematic review and pooled analysis. *J Med Vasc*. 2020;45(5):268-74.
- Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324-29.
- Porfidia A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AWS, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020;196:67-74.
- Faggiano P, Bonelli A, Paris S, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 disease: Preliminary report on seven patients. *Int J Cardiol*. 2020; 313:129-31.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function [2020]. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*;75(23):2950-73.
- Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45(1):42-55.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-47.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1054-62.
- Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 criti-

- cally ill patients. *Med Intensiva*. 2021;45(1):42-55.
15. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):731-736.
 16. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Ministerio de Salud. Dirección General de Redes de Servicio de Salud. Red de Gestión de Laboratorios, Área Hematología, Hemostasia. Recomendación para el uso de dímero D y otras pruebas de hemostasia en el seguimiento del paciente con COVID-19. Fecha: 18 de mayo 2020.
 17. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem*. 1975; 55(2):407-13.
 18. Maruna P, Nedelniková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000; 49 Suppl 1:S57-61.
 19. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):396-404.
 20. Guzmán B, Correa D, Caballase E, Calderón C. Citocinas y otras moléculas involucradas en sepsis y en pacientes con sepsis y complicaciones de neutropenia. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2004;13(1):15-23.
 21. Carrillo Esper, Raúl; Perez Catalud, Ángel. Procalcitonina como marcador de procesos infecciosos en cirugía: Conceptos actuales. *Cir. gen, México*, v.35, n.1, p.49-55, marzo 2013. [Accedido 16 may 2021]. Disponible en <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992013000100009&lng=es&nrm=iso>.
 22. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605-8.
 23. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993; 341(8844):515-8.
 24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10.
 25. González C, Kanoore Edul V. Comentario acerca el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y shock séptico: SEPSIS-3. Disponible en: <https://www.sati.org.ar/files/ComiteShockySepsis3.pdf>
 26. Markanday A. Reactivos de fase aguda en infecciones: Revisión basada en evidencia y una guía para médicos. *Foro Abierto Infect Dis*. 2015; 2(3):ofv098.
 27. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin como marcador diagnóstico para sepsis: una revisión sistemática y metanálisis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(5):426-35.
 28. Yu H, Nie L, Liu A, Wu K, Hsein YC, Yen DW et al. Combinación de procalcitonina con qSOFA y predicción de mortalidad por sepsis. *Medicina (Baltimore)*. 2019;98(23):e15981.
 29. Jekarl DW, Lee S, Kim M, Kim Y, Woo SH, Lee WJ. Procalcitonina como marcador pronóstico de sepsis basado en SEPSIS-3. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(9): e22996.
 30. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020; 180(9):1152-54.
 31. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Características, evaluación y tratamiento del coronavirus (COVID-19) [Accedido 20 abr 2021]. [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
 32. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin como marcador diagnóstico para sepsis: una revisión sistemática y metanálisis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(5):426-35.
 33. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7):1131-1134.
 34. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 127:104370.
 35. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-68.
 36. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MT, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benitoa E, Martínez-García AM et al. Infección bacteriana / fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020; S0213-005X(20)30404-3.
 37. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 505:190-91.
 38. García de Guadiana Romualdo L, Guillén Campuzano E. Aportación del laboratorio clínico para el manejo del paciente con infección/sepsis. Mayo 2018 Ed. Cont. Lab. Clin 33: 74 – 92. ISBN 978-84-697-4017-0. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/24/5614/3626021/1776667/cms/tema-8-aportacion-del-laboratorio-clinico-para-el-manejo-del-paciente-con-infeccion-sepsis.pdf/>
 39. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci*. 2020;17(9):1281-92.
 40. Scalzadonna RF. Procalcitonina: utilidad y recomendaciones para su medición en el laboratorio. 8º Jornadas de actualización en Especialidades Bioquímicas 2011. Disponible: <https://cobico.com.ar/wp-content/archivos/Procalcitonina-SCALZADONNA.pdf>